UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1948 | N° 53

L'ENDOCARDITE MALIGNE LENTE

ET

SON TRAITEMENT PAR LA PÉNICILLINE

(Résultats obtenus au centre de Pénicillinothérapie de Clermont-Ferrand)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1948

par

Louis DULIÈGE

Membres du Jury..... MM. MERIEL Paul, *Président.*
MOREL, GUILHEM, LASSERRE, *Assesseurs*
DIEULAFÉ, *Suppléant.*

Imprimerie Julès, Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1948 N° 53

L'ENDOCARDITE MALIGNE LENTE

ET

SON TRAITEMENT PAR LA PÉNICILLINE

(Résultats obtenus au centre de Pénicillinothérapie de Clermont-Ferrand)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1948

par

Louis DULIÈGE

Membres du Jury..... MM. MERIEL Paul, *Président.*
MOREL
GUILHEM *Assesseurs*
LASSERRE
DIEULAFÉ, *Suppléant.*

Imprimerie Julès, Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMAC

TABLEAU du PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER, GORSE

Professeurs honoraires

MM. ESCAT, RISPAL, MOOG, M
CAUBET, RIBAUT, MAURIN, ARGAU
LOUS, LAFFORGUE, SERR.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale	GARIPUY
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgi. et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS, CLERMONT
Histoire naturelle	DALAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)

	MM.
Pharmacie	CAUJO
Pathologie interne	MOREI
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale	ANDRI
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N...
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE
Matière médicale	VINCEN
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIE
Anatomie pathologique	FABRE
Cliniq. oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMET
Chimie biologique	N...
Médecine légale et Médecine du travail	PLANQU
Histologie et embryologie	BROUSS

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET
Anatomie	COULOUMA
Obstétrique	GUILHE

AGREGES

	MM.
Anatomie	LAZORTHES
Histologie	BIMES, ch. des f.
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.)
Ophtalmologie	DEODATI
Chimie Médicale	VALDIGUIE
Physique Médicale	MARQUES

	MM.
Chirurgie	VIRENQ, GRIMOU, RIEUNA, DIEULAI, DAMBRI
Pharmacie	COUTUR
Chimie générale pharmaceutique	BLANC
Histoire Naturelle pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHO
Odonto-Stomatologie	CADENA

COURS COMPLEMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY
Cours d'anatomie aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Clinique de la tuberculose	MOREL (L.)
Microbiologie	DAMBRIN P.), BOUISSET

	MM.
Parasitologie	LASSERR
Botanique et cryptogamie	Mme DULUC-MATE
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et géologie	ASTRE
Médecine Sociale et du Travail	BOUNHOU
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BOUNHOU
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-chirurgie	LAZORTH
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX

Secrétaire de la Faculté. . . . . DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibérat du 12 mai 1891).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

L'ENDOCARDITE MALIGNE LENTE ET SON TRAITEMENT PAR LA PÉNICILLINE

A notre Jury de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de Pathologie Médicale
et de Clinique de la Tuberculose

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILHEM

Chargé de cours d'Obstétrique

MONSIEUR LE DOCTEUR LASSERRE

Chargé de cours de Parasitologie

MONSIEUR LE PROFESSEUR DIEULAFÉ

Professeur agrégé

A MONSIEUR LE DOCTEUR TERRASSE

Professeur à l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand

qui nous a inspiré ce travail, en reconnaissance pour sa bienveillance et les conseils qu'il nous a prodigués.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FOUGOUX

Témoignage de notre reconnaissance pour l'intérêt amical qu'il nous a toujours témoigné.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LERE

En remerciement de son appui fraternel.

A MES MAITRES

de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand

A la mémoire de mon GRAND-PERE et de mon PERE.

A MA MERE,

A MA SŒUR, A MES FRERES,

A TOUS LES MIENS, A MES AMIS,

A notre Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERIEL

Professeur agrégé de Thérapeutique
d'Hydrologie et de Climatologie
à la Faculté

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, en témoignage de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Le diagnostic d'Endocardite Maligne Lente, il y a quelques années, équivalait à une condamnation à mort, dans des délais variant de quelques semaines à un an, rarement plus.

Tous les traitements successivement proposés et appliqués avaient échoué — même les sulfamides, dont on attendait beaucoup avaient échoué — et l'issue de cette maladie demeurait fatale.

Lorsque la pénicilline eut enrichi nos agents thérapeutiques, elle suscita de grands espoirs. La sorte de mystère qui entoura son apparition (dû aux circonstances) la parait d'un grand prestige. Appliquée au traitement de l'Endocardite Maligne Lente, elle déçut tout d'abord, fut jugée, elle aussi, inefficace et parut écartée.

Ce jugement fut par la suite révisé et peu à peu les auteurs anglo-saxons puis français publièrent des statistiques optimistes qui encourageaient toutes les espérances.

Avec le recul nécessaire, cet optimisme paraît-il encore justifié et l'Endocardite Maligne Lente est-elle définitivement vaincue ?

Nous serions téméraires de vouloir apporter à une telle question une réponse définitive. Notre but est plus modeste : exposer les résultats obtenus au centre de Pénicillinothérapie de Clermont-Ferrand, d'après onze observations et essayer d'en tirer quelques conclusions pratiques concernant le traitement actuel de cette terrible affection, heureusement rare.

Seule en tout cas jusqu'à présent la Pénicilline a permis des succès. Les recherches en vue d'une mycothérapie appropriée permettent d'espérer des résultats encore plus satisfaisants.

Nous avons adopté pour notre travail le plan suivant :

Première partie. — L'Endocardite Maligne Lente et son traitement, jusqu'à l'apparition de la Pénicilline.

Chapitre I. — L'Endocardite Maligne Lente.

a) Définition, historique.

b) Etiologie, bactériologie, anatomie pathologique.

c) Symptomatologie, évolution, formes cliniques.

d) Diagnostic et diagnostic différentiel.

Chapitre II. — Les traitements proposés, leur diversité, leurs échecs.

Chapitre III. — La Pénicillinothérapie de l'Endocardite Maligne Lente.

a) Quelques mots d'historique, les premiers échecs.

b) Remise en honneur de la Pénicilline. Statistiques anglo-saxonnes et françaises.

Deuxième partie. — Onze cas de maladie d'Osler traités par la pénicilline au centre de Pénicillinothérapie de Clermont-Ferrand.

Chapitre I. — Quelques remarques sur l'Endocardite Maligne Lente, à propos des onze cas cités.

a) Endocardite Maligne Lente et rhumatisme articulaire aigu. Importance du virus rhumatismal.

b) Les formes à hémoculture négative. Les germes en cause autres que le Streptococcus Viridans.

c) Importance des symptômes rénaux et vasculaires.

d) Facteurs de gravité de la maladie d'Osler : l'insuffisance cardiaque précoce et état antérieur des valvules. Aggravation de l'état cardiaque par la pénicillinothérapie.

Chapitre II. — Comment utiliser la Pénicilline dans la Maladie d'Osler.

Voies d'administration, doses journalières et totales, durée du traitement, les médications adjuvantes.

Pénicilline « stable » et pénicilline retard.

Chapitre III. — Conduite du traitement et critères de guérison. Etat général du malade. Formule sanguine et énumération globulaire ;

La courbe thermique ;
Les hémocultures en série ;
Vitesse de sédimentation globulaire ;
L'état de l'endocarde et du myocarde.

Chapitre IV. — Les résultats obtenus. Causes des échecs.

Conclusions.

Notre première partie est donc « rétrospective » et purement historique. Dans la deuxième partie, nous discutons quelques points relatifs soit à la Maladie d'Osler soit à son traitement par la Pénicilline.

Nous le répétons : nous ne prétendons nullement épuiser ici une question complexe, vaste et en bien des points encore obscure. Nous apportons simplement notre modeste contribution et essayons de faire la synthèse des éléments qui nous sont connus jusqu'à présent, cherchant surtout à tirer des conclusions d'ordre pratique.

Nous tenons à remercier ici M. le Professeur Terrasse, directeur du centre de Pénicillinothérapie de Clermont-Ferrand, ses assistants MM. les Docteurs Fougoux et Lère de nous avoir confié ce sujet de travail, et de l'aide bienveillante qu'ils nous ont prodiguée dans notre tâche.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Donner une définition de l'Endocardite Maligne Lente, c'est isoler une affection nettement caractérisée. Il y a quelques années nous aurions proposé celle-ci :

L'Endocardite Maligne Lente — ou Maladie d'Osler ou encore Maladie de Jaccoud-Osler termes utilisés en France), est une septicémie due le plus souvent à un germe spécifique, le Streptococcus Viridans, avec localisation élective sur un endocarde déjà altéré la plupart du temps par le virus rhumatismal, y déterminant des végétations leucocyto-fibrineuses, et où les manifestations d'ordre général (atteinte de l'état général, anémie, température, splénomégalie) et les manifestations rénales et vasculaires l'emportent sur les symptômes purement cardiaques — ajoutons que le pronostic en est fatal.

Une telle définition a besoin nous le verrons par la suite, d'être un peu élargie et nous paraît trop rigoureuse. Les recherches actuelles entreprises lors du traitement de la maladie par la pénicilline tendent à montrer que l'on n'a pas toujours à lutter contre une entité aussi parfaitement définie et son aspect protéiforme ajoute encore à la difficulté de cette lutte.

En ce qui concerne l'historique de l'Endocardite Maligne Lente, nous nous sommes largement référés à l'excellente thèse d'André X. Jouve sur « les Endocardites Malignes Prolongées » (thèse Marseille 1936). Aussi bien ne nous étendrons-nous guère sur cette partie de notre travail.

C'est Bouillaud qui a créé les termes d'Endocarde et d'Endocardite et qui a fait la discrimination entre endo-

cardite rhumatismale et endocardite infectieuse. Les premiers travaux de Bouillaud sur l'endocardite sont de 1835.

En 1852 Senhouse Kirkes crée le terme d'endocardite ulcéreuse et révèle la nature infectieuse de l'Endocardite, établissant les liens entre les manifestations typhoïdes et le processus endocarditique. Valleix, dans son traité de « Pathologie Interne » paru chez Baillère et Fils à Paris en 1866, cite avec le nom de Senhouse Kirkes les travaux de Virchow (qui confirme la théorie de l'embolie dans la maladie endocarditique) de Bouillaud, de Charcot et Vulpian, de Lancereaux, de Vast.

Hardy et Belier, en 1864, protestent contre la « théorie infectieuse » et soulignent le rôle, pour eux primordial, de la cachexie ; ils affirment que l'endocardite ulcéreuse est une maladie générale, grave, maligne d'emblée.

Par conséquent dès la deuxième moitié du XIX[e] siècle, on connaissait bien le caractère infectieux des endocardites, mais mal, leur déterminisme cardiaque électif, et les manifestations emboliques qui les caractérisent.

S'ouvre alors une deuxième période qu'André X. Jouve nomme la période de l'Endocardite Maligne Lente type Jaccoud-Osler que dominent les noms de ces deux auteurs. La dénomination un peu étroite de Maladie d'Osler est encore conservée de nos jours.

Le premier cas publié est celui de Quingnaud, en 1869. Les travaux de Jaccoud s'étendent de 1882 à 1886 : Jaccoud, lui, insiste sur la variabilité de la durée des Endocardites, sur leur début insidieux, sur leur évolution par poussées successives. Pineau, en 1893, confirme l'existence de formes apyrétiques, et Claude (en 1901) admet pour la première fois l'autonomie de l'Endocardite Maligne Lente qui nous paraît la meilleure dénomination de l'affection.

Un médecin genevois, Revillod, met l'accent, dans le tableau clinique, sur la fièvre modérée, à type ondulant, associée à la pâleur du malade.

En France, Vaquez et Debré, en 1917, introduisent dans notre pays les travaux étrangers dont ils réalisent la synthèse, donnant à l'Endocardite Maligne Lente la physionomie d'une maladie bien nettement différenciée.

En Allemagne, Litten (1881) parle de la « forme maligne de l'Endocardite Rhumatismale » et Leyden signale

un an plus tard la « fièvre intermittente caractéristique de l'Endocardite ».

En 1901, le travail de Lenhartz donne un tableau d'ensemble de la maladie, l'année même où Claude en établit l'autonomie.

Les études de Schôtmuller, de 1905 à 1910, portent surtout sur les données bactériologiques de l'endocardite et cet auteur tente surtout d'identifier un type de streptocoque spécifique de l'affection : le Streptococcus Viridans. Cette spécificité qui confère à la maladie d'Osler un aspect tout à fait particulier et nettement différencié, n'est plus guère soutenue aujourd'hui où l'individualité même du streptococcus viridans est souvent discutée, voire même réfutée.

Par contre, les travaux de Lohleim, en 1910, qui mettent en lumière le caractère très spécial des déterminations rénales ont eu, jusqu'à nos jours, une grande importance et ouvert des voies ou des auteurs (surtout français comme Donzelot-Lian) se sont engagés.

Dans les pays anglo-saxons le nom d'Osler domine la question. Les travaux de cet auteur s'échelonnent de 1885 à 1908 et ont trait aux principaux caractères de l'Endocardite Maligne Lente : importance d'une lésion valvulaire antérieure, le plus souvent rhumatismale ; fièvre irrégulière et intermittente ; phénomènes emboliques tardifs ; accidents cutanés spéciaux (faux panaris).

Libman oppose à l'endocardite septico-pyohémique rapide qu'il appelle « Acute Endocarditis », l'endocardite atténuée qui évolue en quelques semaines, la « Subacute Endocarditis ». Ce terme, endocardite subaiguë auquel on ajoute « maligne » est souvent employé de nos jours en France même pour désigner la Maladie d'Osler, et c'est le terme le plus employé par les auteurs anglo-saxons pour l'Endocardite Maligne Lente.

C'est ainsi que Vaquez et Débré, comme nous l'avons dit plus haut, peuvent présenter en France un tableau clinique très complet, des caractères cliniques, anatomiques et bactériens nets. Ils insistent sur : l'atteinte rénale constante, les troubles oculaires, les manifestations emboliques et les anévrysmes, l'évolution par poussées, la durée de l'affection qui va de quatre mois à deux ans au plus. Ils mettent surtout en lumière le processus d'artérites : arté-

rites ectasiantes qui provoquent les anévrysmes, et les artérites oblitérantes d'origine embolique, cause des infarctus divers (pulmonaires, de la rate, du foie, des reins) qui présentent le caractère pathognomonique de ne jamais provoquer de suppurations secondaires.

André X. Jouve distingue enfin une troisième période, qu'il appelle période de révision de la doctrine classique, où certains concepts admis jusque là sans discussion sont remis en jeu. Nous retiendrons surtout de son exposé, qu'il existe des formes d'endocardites malignes lentes atypiques extrêmement nombreuses que l'étiologie bactériologique ne relève pas exclusivement du Streptococcus Viridans mais aussi d'autres streptocoques ; voire de pneumocoques et de staphylocoques ; enfin que, pour certains auteurs il existe une identité de nature certaine entre le processus d'endocardite rhumatismale, et celui d'Endocardite Maligne Lente.

La plupart des auteurs admettent que l'Endocardite Maligne Lente frappe surtout le sexe masculin. Cependant sur nos onze malades six sont du sexe féminin. La maladie s'observe chez des sujets jeunes, sur nos onze observations nous notons un cas au-dessous de vingt ans, deux de cinquante. Les huit autres malades sont âgés de trente à quarante ans. Cette décade étant celle où se manifeste le plus fréquemment la maladie d'Osler. Les deux cas cités par Muller sont des femmes de 20 à 33 ans.

L'Endocardite Maligne Lente, au contraire de l'Endocardite aiguë atteint toujours un sujet déjà porteur d'une lésion valvulaire, qui est le plus souvent de nature rhumatismale ; bien plus rarement la syphilis, l'artério-sclérose sont en jeu. Très exceptionnellement, il s'agit d'une malformation congénitale du cœur par exemple dans le cas rapporté par L. de Genne, A. Briskier et ses collaborateurs. Parmi nos onze malades, huit ont des crises de rhumatisme articulaire aigu dans leur passé pathologique, avec insuffisance mitrale consécutive à ces crises, ou parfois insuffisance et rétrécissement. Deux autres sont d'anciens insuffisants aortiques, un d'entre eux présentait une insuffisance double aortique et mitrale. Chez le malade présenté par Briskier, il s'agissait d'une persistance du canal artériel.

Dans tous les cas, les malades étaient prédisposés à leur

Endocardite Maligne Lente par suite d'une lésion antérieure de leur endocarde ou de leurs valvules.

Existe-t-il une étiologie microbienne spécifique ? Nous avons vu que l'école allemande, à la suite de Schottmüller, incriminait un germe nettement différencié, le Streptococcus Viridans, tout au moins dans la forme définie par le terme « Maladie de Jaccoud-Osler ». Nous avons fait remarquer par ailleurs que les auteurs anglo-saxons désignent l'affection par le terme « Subacute Bactérial Endocarditis », qui ne préjuge pas du terme en cause et englobe toute endocardite infectieuse non secondaire à une maladie infectieuse déterminée (typhoïde, ou pneumonie par exemple) et d'évolution plus lente que l'endocardite aiguë qui est le plus souvent secondaire et dont la marche est rapide.

Le Docteur Pierre N. Deschamps emploie le terme « d'endocardite septique maligne » causée par le streptocoque, mais pour la forme lente il spécifie, lui aussi « streptococcus viridans ».

Cette notion de germe spécifique a été depuis longtemps révoquée en doute. On rencontre un « Streptococcus Viridans » dans « l'Endocardite Maligne Lente », mais il est loin d'être constant. Très souvent les hémocultures pratiquées, lorsqu'elles sont positives, révèlent diverses races de streptocoques, hemolytiques ou non, vivant en anaérobie la plupart du temps mais qui possèdent bien rarement le pouvoir particulier de verdir les milieux de culture. Dans nos onze observations, pas une fois nous n'avons trouvé de Streptococcus Viridans. Encore que tous les auteurs insistent sur les embolies non infectantes de la maladie de Jaccoud-Osler et que ce caractère cadre mal avec la nature du Streptocoque habituel, nous pensons avec André X. Jouve que le Streptococcus Viridans n'est sans doute qu'une forme accidentelle et ne représente qu'une modification morphologique d'un streptocoque ou peut-être même d'un pneumocoque, qui réagit alors différemment sur le milieu de culture.

Si l'on s'en tient au Streptococcus Viridans, l'Endocardite Maligne Lente du type Osler serait alors une rarissime exception, et nous préférons admettre le point de vue des auteurs anglo-saxons qui n'attachent pas de valeur à une spécificité de germe. Ainsi chez nos onze malades, les hé-

mocultures positives ont révélé un streptocoque hémolytique (Obs. n^{os} 1, 7, 10), un streptocoque non hémolitique (Obs. n° 2).

Aussi bien puisque la durée de l'évolution est un des principaux facteurs de discrimination entre la forme lente et la forme aiguë, il nous paraît que l'expression employée par André X. Jouve « endocardites malignes prolongées » signifie assez clairement que nous évoluons ici sur un terrain aux délimitations parfois bien délicates à établir.

Cependant nous écartons, dans ce travail, les endocardites à staphylocoques, à gonocoques, à pneumocoques, à méningocoques, qui sont le plus souvent secondaires à des affections aiguës et ne représentent en somme qu'une de leurs complications, au reste particulièrement grave.

Nous n'envisageons donc ici que les endocardites à streptocoque, lorsque toutefois le germe peut être mis en évidence par les hémocultures systématiques, ce qui n'a pas toujours été réalisable chez les onze malades dont nous rapportons les observations.

Quelles sont les lésions que vont provoquer, sur des valvules déjà malades, ces germes qui ont pénétré dans l'organisme ? Et d'abord comment ont-ils pu y pénétrer ? La plupart du temps on ne peut le démontrer. Un cardiaque, un ancien rhumatisant, fait de la fièvre, présente un syndrome infectieux pour une raison inconnue. Chez une de nos malades (obs. n° 6) on peut soupçonner une porte d'entrée génitale, un traumatisme après curetage. Partout ailleurs on ne peut préciser le mode de début, qui a été insidieux. Rien de particulier n'a frappé les malades lorsqu'ils ont commencé à s'apercevoir de leur état fébrile.

Les auteurs anglo-saxons insistent tout particulièrement sur la notion de « focal infection », pour eux le point de départ est rhino-pharyngien, amygdalien. Notion que l'on retrouve dans bien d'autres affections dont un grand nombre (et en particulier le rhumatisme articulaire aigu) débutent par une amygdalite, une rhino-pharyngite. Les stomatites, les infections dues à une dent cariée sont également suspectes ; la cavité buccale, le rhino-pharynx sont en effet des réservoirs à germes dangereux d'emblée ou saprophytes qui se révèlent, à une occasion quelconque (tel un banal « refroidissement ») virulents.

Quoiqu'il en soit le germe ayant pénétré dans le torrent circulatoire va se localiser, au cours de l'Endocardite Maligne Lente, sur des valvules déjà déficientes. Il va y déterminer des lésions de type végétant. Rarement, jamais même on peut dire, on voit des ulcérations ou des ulcéro-végétations au cours de la maladie d'Osler. Telle est la conclusion d'André X. Jouve qui appuie ses affirmations sur de très nombreux examens nécropsiques. Ces végétations qui présentent un aspect exubérant en « choux-fleur » se produisent électivement sur le bord libre des valvules, la mitrale étant le plus souvent touchée (c'est d'ailleurs elle, qui d'ordinaire, est insuffisante, ou rétrécie, prédisposée à l'attaque par des lésions cicatricielles). Les valvules sigmoïdes sont ensuite les plus fréquemment atteintes. Le fait que les ulcérations se produisent rarement explique la fixité remarquable des signes d'auscultation.

Ces végétations, de nature fibrino-leucocytaire, n'ont aucune tendance à l'organisation et sont éminemment friables. Elles constituent de remarquables « nids à microbes », et l'on comprend combien il est difficile d'agir sur des foyers d'infection où le sang ne peut amener au contact des germes le médicament chargé de les détruire, ou de permettre aux leucocytes d'en venir à bout.

En outre, le caractère friable de ces végétations explique leur rôle embolisant considérable : les fragments détachés sont entraînés un peu partout — mais surtout vers les reins et dans les vaisseaux périphériques dans le cas où le cœur gauche est atteint ce qui est presque la règle — vers les vaisseaux pulmonaires au cas, beaucoup plus rare, où c'est le cœur droit qui est lésé.

Les lésions valvulaires sont les plus couramment observées. Mais il en est d'autres, pariétales, celles-là : lésions de l'oreillette gauche d'abord, et du ventricule gauche ; oreillette et ventricule droit restent pour ainsi dire toujours indemnes. En cas de lésions pariétales, les signes d'auscultation sont nuls, ainsi dans notre observation n° 6, où il s'agissait très vraisemblablement d'une endocardite pariétale que signaient des manifestations rénales : points rénaux douloureux à la pression, hématuries microscopiques répétées.

En ce qui concerne les lésions vasculaires, on observe

des lésions pariétales élémentaires de la tunique interne et de type ulcéro-végétant. Il s'agit donc d'endothélite productrice d'infarctus disséminés. Dans les artérites il s'agit d'un processus d'embolie fibrinoïde, local ; ce processus d'artérite, d'ailleurs, provoque aussi bien des ectasies que des embolies. Les lésions rénales présentent elles aussi un caractère vasculaire ; il y a réactions des endothéliums artériolaires et capillaires. Peut-être s'agit-il d'un processus d'endothélite généralisée. Les lésions rénales sont : des infarctus d'une part et de l'autre des lésions glomérulaires. Nous dirons un mot du nodule d'Osler où l'on trouve des phénomènes d'endovascularite et de périvascularite et deux types de processus, l'un nécrotique, et l'autre d'endovascularite thrombosante. Là encore, il y a donc réaction vasculaire locale.

Le début de l'Endocardite Maligne Lente est remarquablement insidieux en général (c'est une des affections où le diagnostic est tardif, après une longue période d'observation et d'hésitation). La fièvre peut bien être d'emblée élevée et se maintenir en plateau, ce qui amène parfois à penser à une typhoïde, d'où, parfois hémoculture qui, si elle a la chance d'être positive, permet de poser un diagnostic plus précoce. Mais bien souvent, elle s'installe peu à peu, elle est irrégulière, intermittente, peu élevée. Elle peut faire suite à une affection saisonnière : c'est un cardiaque reconnu qui fait une grippe, ou une angine. Fréquemment des arthralgies, des myalgies accompagnent cet état fébrile, et souvent, en raison des antécédents du malade on pense à une « poussée rhumatismale » et le traitement salicylé que l'on prescrit échoue. A cette période de l'affection les végétations ne sont pas encore constituées et les signes cardiaques à l'auscultation sont ceux de l'affection chronique dont le malade était atteint. Signalons aussi deux formes fréquentes : une forme pseudo-tuberculeuse avec petites poussées fébriles ou subfébriles, fatigabilité, anorexie, amaigrissement et pâleur ; une forme anémique où l'asthénie, la lassitude et la pâleur du sujet sont les seuls indices notables d'une affection en évolution. Enfin il faut noter le rhumatisme cardiaque évolutif, qui présente bien souvent une forme maligne à évolution retardée très comparable à celle de l'endocardite infectieuse. Aussi reviendrons-nous sur la difficulté que l'on éprouve, très souvent, à différencier les deux processus.

Mais le mode de début peut être plus dramatique : c'est une embolie qui se manifeste soudain, sans prodromes notables, et qui révèle une lésion endocarditique jusque-là méconnue et ignorée ; tel est le cas observé par Muller chez une jeune fille de 20 ans, ancienne rhumatisante atteinte d'insuffisance mitrale : le début de la maladie consista en une fièvre légère et irrégulière, puis éclata une hémiplégie gauche brutale. Plus rarement c'est le tableau impressionnant de l'oblitération de la mésentérique qui ouvre la scène. Ou encore, c'est un infarctus pulmonaire plus ou moins discret, et qui contribue à égarer le diagnostic.

Lorsque plus tard, et quel que soit le mode de début, on a placé le malade en observation, les éléments cliniques qui constituent la période d'état sont, ici encore, extrêmement variés et les signes observés sont d'une très inégale valeur. Cependant un fait nous a frappé. Chez tous nos malades atteints d'Osler la température était prise régulièrement toutes les trois heures, et chez tous, nous avons constaté une température maxima vers 17 heures. Cette « courbe des trois heures » avait un aspect ondulant absolument caractéristique. Elle nous paraît devoir attirer l'attention du clinicien et diriger vers l'Osler un diagnostic encore incertain.

Des signes de probabilité ? La fièvre irrégulière, assez capricieuse, bien souvent oscillante, rarement très élevée, apparaissant chez un malade ayant un passé rhumatismal et porteur de lésions cardiaques. Nous avons vu comment la « courbe des trois heures » peut permettre d'en fixer l'allure bien particulière. Fièvre qui résiste aux antithermiques comme le salicylate, la quinine et aux anti-infectieux comme les sulfamides.

L'état général est souvent bien conservé, au début tout au moins. Le malade est calme, parfois prostré en cas de fièvre élevée (et on pense à une typhoïde). Mais l'anémie existe toujours. Elle se traduit par la pâleur de la face et des extrémités ainsi que des muqueuses (conjonctivale et buccale). L'examen du sang révèle la diminution des globules rouges parfois très importante : chez nos onze malades le nombre des hématies variait de 3 à 4 millions (anémie légère) à 1.200.000 (anémie grave). La formule leucocytaire indique en outre une leucocytose modérée avec lymphocytose.

La rate est habituellement augmentée de volume. Le plus souvent elle est simplement percutable, quelquefois palpable. Mais elle dépasse bien rarement de façon marquée le rebord costal. C'est donc une splénomégalie modérée (moins accentuée par exemple que dans la typhoïde). Il arrive que cette grosse rate soit douloureuse dans le cas, très-rare du reste, d'infarctus de cet organe.

L'exploration cardiaque est, dans l'Endocardite Maligne Lente, décevante. L'auscultation ne révèle que des souffles dus à la cardiopathie préexistante : souffles d'insuffisance mitrale ou aortique, ou de rétrécissement mitral parfois associé à l'insuffisance, malformation congénitale du cœur. Parfois il est vrai, en cas de grosses végétations, ce souffle déjà existant peut prendre un timbre piaulant. Mais il n'y a là rien de pathognomique. En cas d'insuffisance cardiaque, on retrouve les signes de cette affection : stase circulatoire (œdèmes, congestion des bases pulmonaires, gros foie cardiaque) et petits signes d'insuffisance : dyspnée (faux asthme cardiaque), palpitations, douleurs de type angineux, syncopes, vomissements. Mais à la période de début, sauf en cas de lésion cardiaque antérieure sévère et déjà décompensée, l'insuffisance cardiaque est rare dans l'Osler.

En revanche d'autres signes sont des signes de certitude, précieux pour le diagnostic : telles les manifestations emboliques que Pierre N. Deschamps classe en deux catégories.

Il appelle les premiers embolies miliaires ou embolies symptômes : ainsi les tâches érythémateuses ou purpuriques (les premières relevant d'ailleurs davantage d'un processus ectasiant), ainsi le faux panaris d'Osler, nodosité rouge et douloureuse, passagère, dont on a fait un signe pathognomonique de l'Endocardite Maligne Lente mais sur lequel on ne doit pas trop compter ; il fait défaut dans la plupart des cas ; on le trouve chez la malade de Muller citée plus haut. Nous l'avons observée chez une de nos malades, Madame V., Observation n° 4. Les tâches de Janeway, qui rappellent le faux panaris d'Osler et qu'on trouve à la paume des mains, à la plante des pieds, ne sont pas davantage un phénomène constant.

Bien plus importantes sont les micro-embolies rénales. Leur constance même possède une grande valeur diagnostique. Elles se traduisent par des micro-hématuries qu'il

faut toujours rechercher avec soin et dont la présence peut suffire à faire porter un diagnostic ferme alors même que par ailleurs le tableau clinique demeure incertain.

La deuxième catégorie comprend les embolies massives : elles se trouvent assez fréquemment pour qu'on les considère non comme une complication mais comme faisant partie intégrante de l'Endocardite Maligne Lente. La lésion caractéristique de cette affection, à savoir les végétations valvulaires ou même pariétales, leur caractère éminemment friable, explique la fréquence des phénomènes emboliques. Le mécanisme, la topographie de ces embolies ne présentent rien de spécial dans la maladie d'Osler. Mais elles possèdent un caractère particulier, c'est de ne pas être infectantes, de ne jamais provoquer de suppurations secondaires, à la différence de ce qui se produit dans l'endocardite infectieuse aiguë.

Conséquence des embolies, les hémiplégies, la gangrène des membres, l'oblitération de la mésentérique, les infarctus pulmonaires, hépatiques, spléniques même, se rencontrent au cours de la maladie d'Osler et nous avons vu qu'elles peuvent ouvrir la scène et créer la confusion.

A côté de ce processus embolisant, on rencontre un processus ectasiant et il peut se former des anévrismes, surtout artériolaires. Nous avons déjà parlé du processus local d'endartérite avec thrombose, phénomène qui expliquerait les manifestations cutanées, voire même rénales que l'on peut trouver dans l'Osler. Ces anévrismes peuvent également siéger sur de grosses artères et causer la mort par leur rupture.

Ce que nous venons d'exposer, Lemierre l'explique ainsi. Pour lui il existe deux séries de manifestations dans l'Osler : d'une part un syndrome infectieux atténué, sans signes cardiaques ; d'autre part un syndrome embolique avec embolies miliaires et embolies massives.

Les examens de laboratoire sont utiles pour le diagnostic. Ils portent sur le sang. Telle l'hémoculture répétée au besoin, systématique, avec prélèvement avant le clocher thermique, pratiquée en milieux aérobies, anaérobies ou mixtes, et qui doit en principe révéler le germe en cause, qui est, selon Lemierre, toujours un streptocoque. Mais le résultat est bien souvent négatif et nous reviendrons par la suite sur les formes d'Osler à hémoculture négative.

La formule sanguine doit également être étudiée. Nous avons vu qu'elle révèle l'anémie (de type ordinaire, hypochrome), l'hyperleucocytose avec prédominance de lymphocytes. L'étude de la formule sangine doit être faite avec le plus grand soin au cours du traitement par la pénicilline. Son retour à la normale (que nous avons constaté chez plusieurs de nos onze malades cités) confirme le résultat obtenu en cas de guérison.

Donzelot et ses collaborateurs ont d'ailleurs attiré l'attention sur la valeur diagnostique et pronostique du trépied : courbe thermique, formule sanguine et vitesse de sédimentation globulaire.

Cette dernière est augmentée, et souvent de façon considérable, au cours de la maladie d'Osler, et le demeure tant que dure l'évolution du processus infectieux. D'où l'intérêt de la mesurer fréquemment au cours du traitement pénicilliné. Nous reviendrons plus loin sur l'importance de cette mesure en vue d'apprécier les résultats obtenus par la pénicilline.

Les examens de laboratoire portant sur les urines ont également une valeur indéniable, quoiqu'inégale. S'il est assez courant de déceler dans les urines des malades atteints d'Endocardite Maligne Lente une albuminurie vraie importante, des cylindres, un abaissement du taux de l'urée urinaire ainsi que des chlorures, toutes choses qui traduisent un rein déficient, une néphrite telle qu'on peut en observer au cours de nombreuses maladies infectieuses généralisées ; il est en revanche très intéressant de rechercher les hématuries microscopiques. Celles-ci, nous l'avons dit, constituent un signe de certitude de la plus grande valeur, traduisant les embolies miliaires qui se produisent dans le rein d'une façon constante au cours de la maladie d'Osler. Nous l'avons dit, au cours de l'Osler les atteintes rénales sont d'origine vasculaire : ce sont des endartérites locales avec thrombose provoquant des infarctus. A côté de ces phénomènes il existe également des lésions glomérulaires, d'où la présence des cylindres. Nous verrons qu'il est des formes rénales de l'Osler où les phénomènes d'atteintes rénales traduisent seuls la maladie peu caractérisée par ailleurs.

L'évolution de l'Endocardite Maligne Lente dure de quelques semaines (six semaines étant une limite extrême : le

cas peut se produire si l'on a affaire à un cardiaque dont les lésions déjà décompensées ont entraîné une insuffisance cardiaque précoce) à un an, deux ans parfois même, mais le cas est très rare. Cette notion de la durée de l'évolution peut servir à faire le départ entre la forme aiguë et la forme subaiguë, lente, de l'Endocardite infectieuse.

Jusqu'à présent le pronostic était inexorable, et le malade atteint d'Osler mourait. En dehors des cas où il était emporté par une embolie massive, ou par une brusque défaillance cardiaque (encore que, selon la doctrine classique, le cas eut été rare) le mécanisme de la mort demeure obscur, les lésions cardiaques ni l'élément infectieux ne rendant clairement compte de ce mécanisme. Le malade « s'éteignait » dans un état de cachexie, de marasme d'autant plus avancé que l'évolution se faisait plus lentement.

L'Endocardite Maligne Lente est une affection protée, c'est-à-dire que les formes cliniques sont particulièrement nombreuses et nous ne songeons pas à les exposer toutes.

Lorsque les troubles de l'état général dominent on peut penser à la tuberculose : fièvre légère avec émissions matinales, amaigrissements, anorexie, pâleur, asthénie peuvent causer cette erreur.

De même, en raison de l'anémie, révélée par les examens hématologiques qui se surajoute à ce tableau on peut parler d'une forme anémique de la maladie d'Osler.

D'autres fois la fièvre, élevée d'emblée, se maintenant en plateau, avec troubles digestifs marqués (diarrhée, gargouillements dans la fosse iliaque droite), la prostration, évoquent une fièvre typhoïde.

Les phénomènes emboliques, les infarctus divers lorsqu'ils ouvrent la scène ne peuvent pas toujours être rapportés à leur cause véritable et peuvent entraîner de nombreuses erreurs.

D'autres formes encore peuvent simuler des accès de fièvre paludéenne et plus encore, en raison de la température ondulante, la fièvre de Malte.

Dans des cas comme celui de notre malade Madame V. (Observation n° 4) on peut croire à une infection post-abortum.

Il faut encore signaler des formes respiratoires, des formes méningées. Enfin il existe des formes d'emblée cardioplégiques, des formes purement cardiaques de l'Osler où

l'insuffisance cardiaque est, contrairement à la doctrine classique, précoce.

Sur les relations entre Endocardite infectieuse lente et rhumatisme nous renviendrons par la suite. Disons seulement ici que le rhumatisme peut être mis en cause lorsque les arthralgies, l'angine du début, le purpura, les sueurs profuses, les souffles cardiaques dominent le tableau clinique. Mais l'échec de la thérapeutique salicylée oriente le diagnostic vers l'Osler.

Voici les symptômes qui permettent de poser ce diagnostic.

Il s'agit, le plus souvent encore, d'un sujet jeune (entre trente et quarante ans) porteur d'une lésion valvulaire, déjà connue en général, consécutive à une atteinte de rhumatisme articulaire aigu.

Les signes généraux sont constitués : par la fièvre de type oscillant, presque toujours peu élevée (aux environs de 38°, mais avec des clochers à 39° ou 40°) ; par des myalgies, des arthralgies, un facies pâle, d'infecté et d'anémique, par l'asthénie du malade, l'anorexie, l'oligurie.

Comme signes physiques on note : une splénomégalie modérée qui manque rarement ; des manifestations cutanées (tâches purpuriques, dont le siège est parfois caractéristique, tâches de Janeway à la paume des mains, à la plante des pieds), faux panaris d'Osler, signe pathognomonique mais très inconstant ; l'anémie, moyenne en général, avec hyperleucocytose et lymphocytose.

Les signes cardiaques, qui décèlent l'atteinte valvulaire antérieure, ne sont pas modifiés par l'apparition de l'Endocardite Maligne Lente, sauf dans le cas de très grosses végétations, où ils prennent un timbre piaulant. En cas de lésions pariétales, les lésions sont muettes, et ne se manifestent que par des prénomènes emboliques.

Ceux-ci sont très caractéristiques de la maladie d'Osler. Les embolies sont, nous l'avons vu, de deux types : embolies miliaires, surtout rénales et qui sont cause des hématuries microscopiques ; embolies massives, qui ont pour caractère particulier de ne jamais être infectantes.

Le laboratoire apporte une aide précieuse à la confirmation du diagnostic. L'examen important est l'hémoculture, répétée systématiquement et pratiquée en milieu aérobie (ensemencement sur bouillon enrichi de type W par exem-

ple et repiquage sur gelose : gelose au sang, gelose à l'œuf) mais surtout en milieu anaérobie (gelose de Veillon). La myeloculture, que l'on peut pratiquer parallèlement, réclame une technique plus délicate et moins accessible au praticien. Enfin signalons que, pour les malades déjà traités à la pénicilline, il faut pratiquer l'hémoculture sous pénicillinase.

Malheureusement il n'est pas toujours possible d'obtenir des résultats positifs. Les hémocultures doivent être répétées fréquemment, les prélèvements étant effectués au moment du clocher thermique vespéral. Les chances de résultat positif sont plus grandes tout à fait au début de la maladie. En outre le laboratoire fournira des renseignements précieux sur la formule sanguine et la vitesse de sédimentation globulaire. Enfin on recherchera soigneusement dans les urines les hématuries microscopiques. Nous répétons ici encore que celles-ci constituent un signe de la plus haute valeur.

Il est en général facile d'éliminer la tuberculose (granulie), les anémies de type pernicieux divers, le paludisme, la fièvre de Malte, la typhoïde : les examens de laboratoire, la radiographie, l'évolution de la maladie le permettent. Il est plus difficile parfois de rapporter des phénomènes emboliques à leur véritable cause, c'est-à-dire à une endocardite infectieuse à forme lente, surtout lorsque c'est par une embolie que débute le drame.

Mais le diagnostic est parfois particulièrement difficile entre Maladie d'Osler et rhumatisme cardiaque évolutif à forme maligne. L'épreuve du traitement salicylé, absolument inopérant dans le premier cas, l'âge du sujet (les endocardites rhumatismales frappent surtout les enfants et les adolescents, l'endocardite infectieuse est l'apanage des adultes) la péricardite concomitante en cas de rhumatisme, et l'atteinte des autres séreuses (par exemple les pleurésies « en galette » que provoque le virus rhumatismal) l'état du myocarde, touché précocement et de façon plus constante dans l'endocardite rhumatismale, demeurant intact plus longtemps au cours de la maladie d'Osler, où la myocardite demeure une manifestation tardive, redoutable d'ailleurs pour le pronostic, enfin les manifestations emboliques précoces qui font partie intégrante du tableau de l'Endocardite Maligne Lente et ne sont que bien

exceptionnelles lorsque le rhumatisme est seul en cause, tout cela permet de différencier les deux affections. Nous pensons d'ailleurs, que dans la maladie d'Osler, il peut y avoir un réveil du virus rhumatismal et une surinfection des valvules. La durée de l'évolution de la maladie permet aussi la distinction, mais il importe d'y voir clair dès le début afin de porter au maximum les chances de succès par une thérapeutique précoce, massive d'emblée et persévérante.

CHAPITRE II

Nous l'avons dit dans notre introduction, avant l'utilisation de la pénicilline dans la thérapeutique de l'Endocardite Maligne Lente, tous les traitements proposés (leur diversité même prouve leur inefficacité) avaient échoué et le diagnostic de Maladie d'Osler était un arrêt de mort.

Avant même que cette forme redoutable de l'Endocardite infectieuse n'ait été nettement individualisée, et, à plus forte raison, aussitôt qu'elle fut devenue une entité clinique bien déterminée, un grand nombre de traitements furent mis en œuvre, sans succès. Les guérisons qui ont pu se produire n'en étaient pas, en ce sens qu'il ne s'agissait pas, dans ces cas heureux, de véritable Endocardite Maligne Lente.

Cependant tous ces essais thérapeutiques n'agiraient-ils que comme un facteur psychothérapique au cours de cette lamentable et désespérante maladie, que nous nous devons de les rappeler. Notre exposé en sera bref.

Les traitements symptomatiques qui visaient à soutenir le cœur, à calmer les douleurs, à combattre la fièvre, la dyspnée, l'anémie et l'asthénie des malades ne permettaient guère d'envisager le succès. Il fallait combattre la cause initiale, le germe responsable.

Plusieurs catégories d'agents thérapeutiques furent successivement utilisés et, en dépit de leur impuissance, certains de ces agents furent cependant encore employés en synergie avec la pénicilline, par exemple les sulfamides, encore que la plupart des auteurs estiment que cette association ne se montre pas supérieure à l'usage de la pénicilline seule.

La thérapeutique anti-infectieuse a épuisé tour à tour les ressources de la chimiothérapie, de la vaccinothérapie, de la sérothérapie, des médications de choc et de l'immuno-

transfusion. Relégués à l'heure actuelle à l'arrière plan par la pénicillinothérapie, nous citerons cependant pour mémoire les principaux procédés thérapeutiques employés.

L'arsenal chimiothérapique a fourni :

L'examéthylène tétramine, utilisée par voie buccale et endo-veineuse, la quinine et ses dérivés, le salicylate de soude. Pour ce dernier, nous conseillons de l'utiliser à doses élevées tant que la nature infectieuse de l'endocardite n'a pas fait ses preuves, également par voie buccale et par voie intra-veineuse. Le mercurochrome a de même été employé en injections intra-veineuses, sans succès d'ailleurs. Pas plus que l'arsénobenzol, le sulfarsénobenzol ou les dérivés de l'acridine, comme la trypaflavine. On a encore eu recours aux métaux colloïdaux : l'argent (collargol, électrargol), le cuivre.

La sérothérapie a connu une grande vogue : on a utilisé les propriétés des sérums antistreptococcique, antipneumococcique, antigonococcique, antiméningococcique, non seulement afin de détruire l'un de ces germes une fois isolé, mais encore dans un but de choc thérapeutique. Les résultats ont été décevants, ce qui d'ailleurs a souvent été le cas pour d'autres affections autres que l'endocardite où ces germes étaient en cause ; on sait par exemple que dans la méningite à pneumocoques le sérum s'est révélé inefficace, parfois néfaste et a été supplanté par les sulfamides et surtout la pénicilline.

La vaccinothérapie, avec les stocks-vaccins et les autovaccins a été employée sans résultats.

L'immuno-transfusion, qui consiste à injecter au malade du sang prélevé sur un sujet préalablement vacciné contre l'affection en cause ne pouvait être efficace, l'endocardite maligne lente étant une affection toujours mortelle.

Quant à la médication de choc, quel que soit l'agent utilisé pour obtenir le choc chez les malades, elle doit être rejetée en raison des réactions violentes et souvent dangereuses (surtout dans le cas de maladie d'Osler) qu'elle provoque.

Tous ces procédés thérapeutiques avaient rapidement déçu et n'étaient utilisés que dans le but d'obtenir chez les malheureux, condamnés sans espoir, un effet psychothérapique qui les préservait du désespoir.

Les sulfamides, par contre, qui connurent un prodi-

gieux succès et dont le mérite reste immense malgré leur emploi trop généralisé, et souvent requis à tort et à travers, suscitèrent de grandes espérances. Cependant à la veille de l'avènement de la pénicilline leur impuissance, dans l'Endocardite Maligne Lente, était un fait admis. Les résultats obtenus : chute de la température, amélioration de l'état général, amendement du syndrome infectieux, n'étaient que passagers, simples rémissions au cours d'une évolution inexorable. Successivement tous les produits sulfamidés furent utilisés : sulfamide proprement dit (Septoplix), sulfamido chrysoïdine (Rubiazol), sulfapyridine (Dagenan), sulfathiazol (thiazomide), sulfadiazine (adiazine, sumédine). La nécessité où l'on se trouvait d'appliquer un traitement intensif et prolongé entraînait d'ailleurs de très sérieux inconvénients par ses effets toxiques sur le rein et le foie des malades.

Cependant les sulfamides continuèrent à être utilisés après l'introduction de la pénicilline en synergie avec cette dernière. Cette association ne semble pas avoir donné de meilleurs résultats que l'usage de la pénicilline seule et l'on s'en tient aujourd'hui uniquement à celle-ci, tout au moins en France. Nous reviendrons plus loin sur cette question.

CHAPITRE III

Les premières tentatives d'utilisation de la pénicilline pour le traitement de l'Endocardite Maligne Lente furent faites aux Etats-Unis par Loewe en 1942. Des essais « in vitro » avaient montré que le Streptococcus Viridans était très sensible à la Pénicilline, les cultures de ce germe étant arrêtées dans leur développement par des solutions titrées à 1/6.000 : il semblait donc logique de tenter la pénicillinothérapie de l'Endocardite Maligne Lente.

Mais à cette époque, même aux Etats-Unis, les stocks de Pénicilline étaient réduits et la presque totalité du produit dont la préparation était longue et difficile, était réservée en vue des besoins de la guerre. On ne pouvait l'utiliser qu'à coup sûr afin d'éviter tout gaspillage.

C'est pourquoi la posologie initiale était, nous semble-t-il, timide : on injectait de 50.000 à 150.000 U. O. par jour et le traitement était interrompu très vite, dès que l'apyrexie était obtenue, quitte à le renouveler au cas de nouvelles poussées thermiques. Il n'était donc pas question alors d'un traitement massif d'emblée, de longue durée et continu. Il nous semble donc logique d'attribuer les échecs enregistrés à ce mode de traitement trop timide.

En tous cas, en août 1943 le National Research Council aux Etats-Unis, déconseillait l'emploi de la pénicilline dans la Maladie d'Osler, les résutats obtenus ne paraissant pas autoriser à poursuivre dans cette voie. Le monde entier d'ailleurs était en guerre et la question demeurait en demi sommeil. Bloomfield, Rantz et Kirby étaient d'avis que l'on enregistrait, avec la pénicilline, des améliorations, suivies de rechutes d'ailleurs aussitôt que l'on cessait le traitement — et non des guérisons — on pouvait croire, qu'il en serait de la Pénicilline comme des sulfamides.

Les statistiques, ou plutôt les publications faites à ce moment là n'étaient certes pas encourageantes. Kiefer, Blake, Marshall et ses collaborateurs rapportent dix-sept échecs sur dix-sept cas traités. Herrell, Nichols et Heilmann enregistrent également, chez deux malades où l'hémoculture avait été positive, révélant la présence de Streptococcus Viridans, deux échecs complets.

Mais, comme nous l'avons dit, dans tous les cas rapportés par ces auteurs les doses journalières et totales étaient insuffisantes et le traitement était appliqué de façon discontinue, abandonné dès l'obtention de l'apyrexie et repris plusieurs fois lors de nouvelles poussées thermiques. Le professeur Garod faisait alors le point ; il conseillait une dose totale de 7 à 10 millions d'unités à raison de 1 million d'u. o. par jour pendant 8 à 10 jours, ou de 200.000 u. o. par jour pendant 7 à 8 semaines.

Cependant que le National Research Council déconseillait la Pénicilline pour le traitement de la Maladie d'Osler, Dawson et Hobby affirmaient avoir obtenu deux guérisons apparentes (leur affirmation étant gênée par le manque de recul nécessaire ; encore que ces deux succès obtenus par eux sur cinq cas traités aient eu une durée respective de 13 et 9 mois).

En même temps Loewe et ses collaborateurs poursuivaient leurs efforts et obtenaient un succès impressionnant avec 6 guérisons apparentes sur 6 malades en traitement. Dans cinq cas il s'agissait de Streptococcus Viridans, le sixième cas étant dû à un streptocoque hémolytique. Ceci se passait en 1943, année où le National Research Council conseillait d'abandonner le traitement de l'Osler par la Pénicilline.

La publication de Loewe (qui indiquait des doses « fortes » de 200.000 u. o. par jour et recommandait la voie intraveineuse de façon continue et une durée du traitement de plusieurs semaines, mais par cures successives de 10 à 12 jours) donna un regain d'activité aux recherches.

En janvier 1945, Loewe et ses collaborateurs publiaient une statistique nettement optimiste : 37 guérisons obenues sur 54 malades traités, soit un énorme pourcentage de 68 %.

Keifer, dans une statistique parue en avril 1945 donne un pourcentage de guérisons de 55 %, portant sur 330 cas

traités. Aussi, dès 1944, l'organisme officiel américain revenait-il sur sa décision et d'autres statistiques étaient publiées :

Baehr : 11 cas traités, 9 guérisons (près de 80 % de succès).

Christie enregistre 56 succès sur 80 malades.

A ces statistiques encourageantes des auteurs anglo-saxons, répondent des statistiques françaises non moins optimistes.

Les publications de René Martin et ses collaborateurs donnaient, en janvier 1946, sur 8 cas traités (dont 7 dus au Streptococcus Viridans et 1 au staphylocoque doré) 4 bons résultats, deux aggravations apparentes, soit encore un pourcentage de 50 % de succès.

Ch. Mattei, M. Aubier et Tristani (de Marseille) donnent 9 guérisons cliniques et 2 cas de guérison prolongée du syndrome infectieux (avec vérification nécropsique) pour 22 malades traités par eux, ce qui donne un pourcentage de guérisons *affirmées* de 41 %.

B. Muller, F. Giroux et Ch. Bonnet (St-Etienne) publient deux cas favorables avec guérison apparente dans les deux cas.

De nombreuses publications sur les résultats obtenus par le traitement à la Pénicilline de la maladie d'Osler ont été faites, tant à l'étranger que dans notre pays. Voulant éviter une énumération fastidieuse, nous les avons citées dans notre bibliographie.

Cependant nous publions avec plus de détails la statistique présentée par Donzelot, H. Kaufmann et J. Escalle au congrès de la Pénicilline tenu à Paris (à l'Hôpital Necker, Enfants malades) du 11 au 14 avril 1946.

1° Cas à hémoculture positive avant traitement : 34.

Résultats très satisfaisants : 7.
Résultats assez satisfaisants : 15.
Résultats peu satisfaisants : 10.
Cas avec insuffisance rénale : 1.
Cas avec insuffisance cardiaque : 1.

2° Cas à hémoculture négative avant traitement : 5.

Résultats peu satisfaisants : 5.

La proportion des succès confirmés est donc faible, à peu

près 20 % dans les cas où l'hémoculture est positive. Dans les cas contraires, les résultats sont tout à fait médiocres.

Le 8 novembre de la même année, les mêmes auteurs donnent sur 55 cas traités 42 guérisons, 7 résultats incomplets, 6 échecs, soit un pourcentage de guérisons énorme de 78 %.

En ce qui concerne les résultats obtenus par MM. Terrasse, Fougoux et Lère au centre de pénicillinothérapie de Clermont-Ferrand, nous enregistrons seulement 4 succès incontestables, 2 améliorations et 6 échecs. Le pourcentage de guérison est donc seulement de 36 %, ce qui est beaucoup moins encourageant que pour la plupart des auteurs, français ou étrangers, qui se sont intéressés à cette question.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I[er]

Nous avons jugé plus commode de grouper ici les onze observations qui nous ont été communiquées par MM. les Docteurs Terrasse, chef du Centre de Pénicillinothérapie de Clermont-Ferrand, Fougoux et J. Lère.

Nous avons conservé pour présenter ces observations la classification, établie par eux, en trois groupes : les guérisons (4 cas), les améliorations (2 cas), les échecs (5 cas), article paru dans la *Presse Médicale*, 55[e] année, N° 53 du 13 septembre 1947, pages 600 à 602).

1[er] *Groupe.* — Les résultats excellents.

Observation N° 1. — Madame G., 30 ans, est entrée dans le service le 28 mars 1946 pour rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 15 ans, avec séquelles cardiaques : maladie mitrale diagnostiquée à ce moment par le médecin traitant et reconnue ensuite lors de la crise actuelle qui motive son entrée dans le service.

La malade semble faire une nouvelle poussée évolutive de rhumatisme articulaire aigu en janvier 1946, soit 15 ans plus tard : fièvre élevée (39°-40°), arthralgies et myalgies fugaces multiples, douleurs à type sciatique bilatérale, courbe thermique à grandes oscillations. Traitement intensif : salicylate à doses élevées « per os » et par voie endoveineuse. Aucune amélioration.

Examen à l'entrée : la malade est pâle, très abattue. La courbe thermique a une allure ondulante, la sciatique bilatérale persiste, les articulations douloureuses ne sont ni

tuméfiées ni rouges, l'anorexie est à peu près totale, l'asthénie intense, la malade a des sueurs profuses très pénibles.

A l'auscultation : souffle prolongé de la pointe avec dédoublement du 2e bruit. Les urines sont rares et foncées. La rate est très nettement percutable, mais non palpable.

Les examens de laboratoire pratiqués sont les suivants :

— hémoculture positive du streptocoque hémolytique ;

— numération globulaire : 2.860.000 hématies, 11.000 leucocytes ;

— formule leucocytaire : polynucléaires : neutrophyles 81 %, éosinophiles et basophiles 0, lymphocytes 14 %, mononucléaires 5 %.

Donc : leucocytose avec polynucléose.

Examen des urines : urates alcalins abondants et acide urique ; traces d'albumine ; pas de sucre ni de sang.

La malade est mise à la pénicilline le 23 mars, à raison de 500.000 u. o. par jour. Voie intramusculaire discontinue : une injection toutes les trois heures. Durée du traitement environ un mois (du 23 mars au 20 avril). La dose totale de pénicilline injectée est de 12 millions d'u. o.

Les résultats : la fièvre tombe rapidement dès la fin de la première semaine de traitement. La « courbe thermique des trois heures » a perdu son aspect ondulant. L'apyrexie demeura constante pendant toute la durée du séjour de la malade dans le service. L'état général rapidement amélioré demeure excellent : la face est recolorée, l'appétit revenu, l'asthénie régressée. Les douleurs ont disparu, sauf la sciatique qui persiste jusqu'au 18 avril.

A la sortie de la malade, la rate n'est plus percutable, l'état du myocarde est satisfaisant. Seuls les souffles cardiaques demeurent inchangés.

Le nombre des hématies passe à 3.700.000 (le 18 avril 1946) puis à 4.200.000 (25 avril 1946).

La formule leucocytaire et la vitesse de sédimentation globulaire sont normales. Les hémocultures systématiques pratiquées chaque semaine demeurent négatives. Cependant en raison de la cardiopathie antérieure, que n'a pu améliorer le traitement, une grossesse avec état subfébrile doit être interrompue au deuxième mois, sous pénicilline (300.000 u. o. par jour) et sans incident ; ceci un an plus tard alors que la malade, dont l'état était demeuré cons-

tamment satisfaisant avait repris (avec les précautions qu'exigeait sa maladie mitrale) sa vie normale. L'indication de l'avortement thérapeutique se posait par crainte d'un réveil de l'infection (petites poussées subfébriles) et surtout d'une défaillance aiguë, subite du myocarde (assourdissement des bruits du cœur, tachycardie). Depuis nous avons reçu régulièrement des nouvelles de notre malade qui sont toujours satisfaisantes, en ce qui concerne le processus infectieux, étant bien entendu que cette jeune femme demeure une cardiaque qu'il faut surveiller.

Observation N° 2. — Monsieur Q., 28 ans, boulanger, nous est adressé par son médecin pour état fébrile persistant, avec fièvre oscillante, peu élevée (autour de 38°), état consécutif semble-t-il à une pleurite contractée en août 1945. Le malade est soigné par le Docteur Terrasse à la Polyclinique où il entre le 27 mars 1946.

Dans ses antécédents personnels une crise de rhumatisme articulaire aigu à 18 ans, avec insuffisance mitrale et aortique révélée par un double souffle à la pointe et à la base. Cette crise de rhumatisme articulaire aigu a été très longue : le malade est resté alité un an puis a repris son travail de boulanger, difficilement en raison d'une extrême fatigabilité. Cependant il ne souffrait pas, ne faisait pas de fièvre. Rien à signaler depuis 1936 jusqu'en août 1945 où M. Q. est soigné, chez lui, pour une pleurite. Le malade est alors las, asthénique, incapable du moindre effort. Il reçoit une série d'injections intra-veineuses de calcium et surveille sa température. Celle-ci est constamment oscillante, entre 37°8 et 38°8. La courbe thermique (établie avec soin dès ce moment) a une allure ondulante très nette.

Consulté en décembre 1945, le Docteur Pierre N. Deschamp diagnostique un rhumatisme cardiaque évolutif. La vitesse de sédimentation globulaire est très augmentée. Traitement institué : salicylate intra-veineux 2 gr par jour pendant huit jours par mois. Traitement toni-cardiaque associé : digitale-strophantus. Aucune amélioration. L'état fébrile persiste. Le malade consulte à nouveau en février 1946. Même diagnostic, même traitement, mêmes résultats infructueux.

Le 25 mars, M. le Professeur Terrasse fait admettre le malade au Centre de Pénicillinothérapie où il entre le 27.

A son entrée dans le service, le malade présente toujours : asthénie, anorexie, pâleur, fièvre oscillante. L'auscultation, l'examen radioscopique ne révèlent rien d'anormal dans l'appareil pulmonaire. Le foie est un peu gros, sensible (le malade est fort buveur de vin). Les signes cardiaques sont inchangés : double souffle systolique et diastolique, perçu à la base et à la pointe du cœur. La radioscopie et l'orthodiagramme montrent un cœur énorme, avec hypertrophie considérable du ventricule gauche. Tension artérielle : 15 1/2-2.

Examens hématologiques : anémie moyenne (3 millions d'hématies).

Légère leucocytose avec polynucléose.

Hémoculture positive décelant la présence d'un streptocoque non hémolytique, ne verdissant pas le milieu au sang.

Examen des urines : quelques hématies, de rares cylindres.

Le malade est mis immédiatement à la Pénicilline. Traitement ainsi réglé : 500.000 u. o. par jour, en injections intramusculaires discontinues toutes les trois heures. Durée du traitement : du 27 mars au 12 avril. Dose totale de Pénicilline administrée : 8 millions d'u. o.

Ensuite du 12 au 27 avril, doses décroissantes de Pénicilline, arrêt total du traitement le 27 avril. Le malade a reçu en tout 12.000.000 u. o.

Les injections furent très bien supportées. Médication tonicardiaque associée : strophantus, sparto-camphre.

Les résultats : l'apyrexie stable est obtenue très vite (le 6e jour du traitement). Cependant vers le 10e jour s'est produit une poussée thermique isolée (38°8) avec point douloureux abdominal gauche, para ombilical. La douleur cède très rapidement à une injection de novocaïne intraveineuse et tout donne à penser qu'il y a eu oblitération passagère de la mésentérique. Aucun autre incident ne se produit jusqu'à l'arrêt du traitement. Le malade a retrouvé sommeil et appétit, ne ressent aucune douleur. Le facies est plus coloré, les forces reviennent. Le poids du sujet passe de 59 kgs (à son entrée le 25 mars) à 64 kgs le 28 avril 1946.

L'apyrexie obtenue se maintient de façon constante, la température varie de 36°8 à 37°2 (courbe des trois heures établie pendant toute la durée du traitement).

La numération globulaire montre une nette régression de l'anémie : 4 millions d'hématies le 19 avril, puis 4.800.000 le 27, pour 8.000 leucocytes. La formule leucocytaire est normale de même que la vitesse de sédimentation qui, très augmentée au début, est de 5 mm en 1 heure (calculée par la Méthode de Witergreen) le 28 avril. Trois hémocultures pratiquées pendant le traitement et une quatrième trois jours après la cessation de celui-ci demeurent négatives.

L'examen des urines ne décèle ni sang ni albumine.

Les signes cardiaques demeurent inchangés, le foie est diminué de volume et n'est plus sensible à la pression. Mais la gravité des lésions valvulaires mitro-aortiques assombrit considérablement l'avenir du malade. Cependant ce dernier repart chez lui en mai et, après deux mois de repos absolu, reprend en juillet son travail de boulanger. Il a, depuis contracté mariage malgré l'avis contraire des médecins traitants. Les dernières nouvelles (indirectes) que nous ayions de lui, datent de novembre 1947 mais ne donnent aucune précision sur son état de santé à cette époque.

Observation N° 3. — Il s'agit ici d'une femme de 50 ans, Madame T, qui est adressée à M. le Professeur Terrasse par son médecin traitant pour état fébrile persistant de nature inconnue et qui entre au centre de Pénicillinothérapie le 3 avril 1946.

Le début de la maladie remonte au 1er mars 1946 ; épisode grippal avec asthénie, courbatures, fièvre peu élevée (38°), oscillante, présentant quelques clochers à 39°, précédés de frissons, langues saburales et troubles digestifs (vomissements, diarrhée). Le début a été marqué par une angine rouge, très douloureuse, de courte durée (trois jours).

Le 8 mars, apparition d'un souffle systolique de la pointe qui s'intensifie les jours suivants puis demeure stable.

L'état général est très mauvais : asthénie intense, anorexie, pâleur, urines albumineuses. La température demeure oscillante et de temps en temps, un clocher thermique, précédé d'un frisson, apparaît.

Le salicylate, les sulfamides, ne produisent aucune amélioration. Un abcès de fixation, provoqué le 28 mars, est en cours lors de l'entrée de la malade dans le service. Celle-ci présente à ce moment une desquamation assez fine des

doigts et des bras qui fait penser à une scarlatine passée inaperçue (aucune éruption n'a été relevée par la malade ou son médecin traitant). A ce moment également les articulations sont chaudes, douloureuses (doigts, genoux, chevilles).

A l'examen d'entrée : même état général mauvais (la malade est très amaigrie). La température est à 37°5 le matin, 38°3 le soir.

L'examen des divers appareils ne révèle rien à signaler, sauf le souffle systolique de la pointe, très net, une tension artérielle à 9-6, une rate percutable.

L'examen des urines ne révèle ni sucre, ni albumine, ni pus, ni hématies, ni hémoglobine, ni germes pathogènes.

Examens hématologiques, deux séro-diagnostics sont négatifs, de même que trois hémocultures en milieux divers, dosage de l'urée sanguine : 0,33 p. 1000, numération globulaire : 4.200.000 hématies, 10.000 leucocytes.

Formule leucocytaire :

73 % de polynucléaires neutrophiles.
1 % de polynucléaires éosinophiles.
9 % de lymphocytes.
17 % de mononucléaires (mononucléose).

On institue toutefois le traitement à la Pénicilline, ainsi réglé : 1 million d'U. O. par jour, en injections intramusculaires discontinues, toutes les 3 heures. En 3 jours, la température s'abaisse à 37°. Le traitement poursuivi pendant 3 jours est interrompu. La dose injectée a été de 6 millions U. O. L'état de la malade s'est amélioré.

Deux jours après l'interruption du traitement, la fièvre reparaît, oscillante, peu élevée (autour de 38°). En même temps s'installe une monoplégie brachiale gauche, avec paralysie du facial et troubles de la parole.

Les examens du sang pratiqués à ce moment là (hémoculture, dosage de l'urée, B.W.) n'apportent aucun renseignement : hémoculture et B.W. sont négatifs, le taux de l'urée sanguine est normal (0,35 p. 1000). La tension artérielle est assez basse : 10 1/2-6.

Dans les urines, présence d'hématies.

Reprise du traitement le 24 avril qui sera poursuivi de façon continue jusqu'au 27 mai, soit pendant 5 semaines. Les doses utilisées sont de 500.000 U. O. par jour (toujours

par voie intramusculaire discontinue) ; au total 17 millions U. O.

Rapidement (en 5 jours) la malade redevient apyrétique de façon stable. Mais vers le 10e jour du traitement nouvel accident vasculaire régressif avec réapparition de l'hémiplégie gauche. Celle-ci cède rapidement à la novocaïne intraveineuse.

La malade quitte le service le 30 mai, complètement apyrétique, en bon état général, sans séquelles de son hémiplégie. Tous les examens de laboratoire pratiqués avant sont satisfaisants.

Nous avons eu des nouvelles suivies de Madame T. qui, cinq mois après sa sortie du service est toujours apyrétique, avec un bon état général : elle dort et mange bien, a repris son poids d'avant sa maladie. Cependant le souffle systolique de la pointe persiste, la tension artérielle s'est élevée à 18-9 et elle a fait de petits accidents paralytiques qui ont régressé ; sauf quelques troubles de la parole.

Ce cas, qui ne répond pas à la description classique d'une maladie d'Osler greffé sur un cœur rhumatismal, nous semble cependant représenter une endocardite infectieuse subaiguë par l'installation progressive du souffle cardiaque au cours d'une affection fébrile de nature infectieuse, et par les accidents vasculaires répétés qui nous semblent être des localisations distales (réactions d'endarthérite locale) au cours d'un Osler.

Observation N° 4. — Madame L., 37 ans, entre dans le service le 20 octobre 1946 pour état fébrile persistant, apparu le 10 septembre de la même année.

Dans ses antécédents, riche passé rhumatismal. Première crise caractérisée de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 11 ans. La malade demeure alitée trois mois. Guérie, sans séquelles cardiaques apparentes, elle fait une nouvelle crise à 17 ans. Cette crise dure trois semaines, marquée par des troubles nerveux : la marche, la parole, l'alimentation sont impossibles, l'agitation extrême.

La malade guérie, se marie, a trois enfants (une application de forceps pour le dernier, motivée dit-elle par une « crise cardiaque »).

A 33 ans, nouvelle crise de rhumatisme articulaire aigu, avec, cette fois, fièvre très élevée. La malade reste alitée

deux mois et fait alors une insuffisance aortique révélée par un souffle diastolique de la base.

Rien ne nous est signalé depuis lors jusqu'au 10 septembre 1946. A cette date, nouvel épisode fébrile. Traitement salicylé qui échoue. La malade entre à l'Hôtel-Dieu le 17 septembre.

Le souffle d'insuffisance aortique s'étant accentué, traitement salicylé intensif (par voies buccale et intra-veineuse) qui reste sans résultat. La malade est adressée au centre de Pénicillinothérapie ou elle rentre le 20 octobre.

A son entrée la malade, très abattue, très pâle, souffre de céphalées violentes, de vomissements, de douleurs articulaires multiples. Fièvre de type ondulant ne dépassant guère 38°, traces d'albumine dans les urines, prostration ou délire. Allure générale d'une méningite. Mais la ponction lombaire et l'examen du L.C.R. n'apporte aucun élément propre à préciser le diagnostic.

Les hémocultures pratiquées en divers milieux sont toutes négatives.

La malade est cependant mise à la Pénicilline. Les doses journalières ont été ici de 800.000 à 1.600.000 U. O. administrées de façon discontinue par injections intra-musculaires. La malade se plaint que les injections sont très douloureuses. La dose totale a été de 31.500.000 U. O. en un mois, chiffre jamais atteint dans le service jusqu'alors.

Ici l'apyrexie n'a été obtenue qu'après cessation du traitement. Jusque-là la fièvre a été toujours oscillante, entre 37° et 38°. Mais dès le surlendemain du jour où l'on a cessé le traitement, la température est redevenue normale et s'est maintenue entre 36°8 et 37°.

En cours de traitement l'état général était devenu cependant meilleur : retour des forces, recoloration de la face, disparition des vomissements et des douleurs, sauf la céphalée qui fut plus tenace mais disparut après cessation du traitement.

A ce moment tous les examens de laboratoire donnaient des résultats normaux, la vitesse de sédimentation, très forte au début, était de 6 mm huit jours après l'arrêt des injections.

La rate, dont on pouvait sentir au bout des doigts le pôle inférieur en inspiration profonde, n'était même plus percutable.

Le souffle d'insuffisance aortique demeurait néanmoins inchangé.

Nous n'avons eu depuis qu'une seule fois des nouvelles de cette malade qui, écrivait-elle, pouvait accomplir sans gêne son travail à la maison.

Après ces quatre excellents résultats voici deux améliorations qui n'ont été que passagères.

Observation N° 5. — M. Ch., 33 ans, est envoyé par le Docteur P., de Bort-les-Orgues, pour fièvre persistante et insuffisance aortique. Entré au Centre de Pénicillinothérapie le 24 mai 1946.

Antécédents héréditaires et collatéraux ne présentant rien de notable.

Antécédents personnels : crise de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 16 ans, qui cède rapidement au salicylate. Pas de lésion cardiaque apparente. Rechute en 1936. Le traitement salicylé jugule cette nouvelle crise. Celle-ci semble encore avoir respecté le cœur. De 1936 à 1946, le malade ne signale rien d'anormal. Mobilisé, il subit de nombreuses visites qui ne révèlent aucune lésion valvulaire.

Nouvelle rechute, soudaine, en janvier 1946. La fièvre, peu élevée d'abord, s'élève progressivement. Douleurs articulaires vives, mobiles, fugaces. Le salicylate (enterosalicyl, 5 grammes par jour) calme les arthralgies mais n'a aucune action sur la température. Apparition d'un souffle d'insuffisance aortique sévère (signes de décompensation dit le médecin traitant).

Le malade reste fiévreux, mais ne souffre pas. Cette persistance de la fièvre et la gravité (rare pourtant de façon précoce) de l'insuffisance aortique amènent son médecin à nous adresser le malade.

A son entrée, il est asthénique, très amaigri, très pâle, sans appétit. Rate percutable, dont on perçoit le bord inférieur à l'inspiration.

L'examen du cœur révèle une hypertrophie considérable du ventricule gauche (très nette à la radioscopie) et un double souffle à la base.

Tension artérielle : 14-3 1/2 (très grande différentielle).

Le malade se plaint d'avoir « mal aux reins ». Les points rénaux costovertébral et costo lombaire sont sensibles à la pression, surtout à droite.

Examen des urines : présence d'hématies. Pas de pus, pas de germes pathogènes, pas d'albumine.

Examens hématologiques : numération globulaire : 2 millions d'hématies, 7.600 leucocytes. Formule révélant une forte lymphocytose (31 % de lymphocytes). Hémocultures systématiques toutes négatives.

Mis cependant au traitement à la Pénicilline, le malade reçoit des doses de 800.000 à 1.000.000 U. O. par jour, pendant 5 semaines, en injections intra-musculaires toutes les 3 heures. Dose totale injectée : 29 millions U. O. En même temps toniçardiaques (strophantus, spartéine) et extraits hépatiques.

Résultats constatés après traitement :

Etat général très amélioré : reprise du poids, de l'appétit. Douleurs lombaires disparues, les urines sont absolument normales. La chute de la température a été rapidement obtenue et l'apyrexie demeure stable.

Tous les examens de laboratoire ont été pratiqués systématiquement chaque semaine. Le nombre des hématies est passé à 4 millions, la formule leucocytaire est redevenue normale. La vitesse de sédimentation demeure légèrement augmentée (7 mm). Toutes les hémocultures sont négatives.

Les signes cardiaques demeurent cependant inchangés et le malade est toujours pâle, incapable d'un effort un peu pénible. Aucun signe toutefois de défaillance cardiaque. Le malade sort du service, sur sa demande instante le 15 juillet 1946.

Nous n'avons eu depuis aucune nouvelle de lui, malgré la demande que nous lui avions faite.

Observation N° 6. — Cette observation est évidemment très discutable et nous la rapportons dans l'hypothèse d'un cas d'endocardite maligne lente pariétale avec manifestations rénales.

Il s'agit d'une femme de 32 ans, Madame V., qui entre au centre de Pénicillinothérapie le 30 avril 1946 adressée par son médecin traitant avec une observation détaillée que nous reproduisons ici.

La malade a d'abord été soignée à Tulle pour metrorragies répétées (en août 1945) et pour crises rénales doulou-

reuses, avec urines sanglantes et renfermant du pus, frissons, poussées thermiques à 40°.

Elle a subi un curetage le 8 avril 1945 qui a ramené de nombreux débris sphacelés et d'odeur fétide.

Des nouvelles poussées thermiques, des frissons, des troubles rénaux (douleurs lombaires intenses, pyurie, hématurie) entraînent une intervention : nephropexie pratiquée en septembre 1945. A ce moment, écrit son médecin, la malade aurait présenté des manifestations cutanées aux doigts, rappelant le faux panaris d'Osler.

Nouveau curetage en novembre 1945, sans résultats. La malade reçoit un million d'U. O. de pénicilline et semble aller mieux. Elle ne fait plus de fièvre. Le 11 février 1946, douleurs lombaires, frissons, métrorragies, température à 39°.

Les mêmes phénomènes reparaissent en mars. La température est cette fois moins élevée ; oscillant autour de 38°. Sulfamides, repos absolu au lit, glace sur le ventre n'améliorent guère l'état de la malade et n'influent en rien sur la température.

La malade est alors envoyée à Clermont, et entre dans le service du Docteur Terrasse le 27 avril 1946.

A l'examen d'entrée, mêmes signes généraux que ci-dessus : frissons, fièvre (qui présente un clocher à 39° le jour de l'arrivée), amaigrissement, facies quasi « péritonéal », douleurs lombaires très vives.

La malade signale que dans sa famille il y a eu des cardiaques. Elle-même est mariée, a 3 enfants de 15, 11 et 9 ans. Elle a fait une fausse-couche en décembre 1943 et depuis a toujours eu des règles très abondantes, mais pas de métrorragies avant le mois d'avril 1945.

A son entrée dans le service, le sujet est dyspnéique à tout effort, même minime. L'auscultation ne révèle rien dans le domaine pulmonaire.

La rate est percutable. Le cœur est indemne, cliniquement et radiologiquement. L'orthodiagramme est normal.

Mais la malade présente, aux doigts, des nodosités rouges, très douloureuses, non suppurées qui ont assez exactement l'aspect de faux panaris d'Osler.

Les examens hématologiques donnent : 3.600.000 hématies, 3.000 leucocytes.

Formule : poly neutro 50, éosino 2, baso 0, *lymphocites* 43, monocytes 5.

Toutes les hémocultures en différents milieux sont négatives.

Examen des urines : révèle seulement de très rares hématies et de nombreuses cellules de desquamation.

Les manifestations cutanées et rénales font néanmoins pencher en faveur d'une maladie d'Osler et la malade est mise à la Pénicilline. Elle reçoit en trente jours une dose de 17 millions U. O. à raison de 500.000 à 1.500.000 U. O. par jour en injections intra-musculaires pratiquées toutes les trois heures.

La « courbe thermique des trois heures » présente des ondulations régulières, de faible amplitude, avec de petits clochers atteignant au plus 38°8.

A noter l'apparition au 10e jour du traitement d'un souffle systolique mesocardiaque, se propageant vers l'aisselle, qui disparaît au bout de cinq jours. Peu à peu les signes généraux s'améliorent, la température baisse et tend vers la normale. En fin de traitement la malade sort complètement apyrétique, désirant rentrer chez elle. Elle rechute deux mois plus tard et depuis nous n'avons eu aucunes nouvelles.

Voici à présent cinq observations qui sont des échecs.

Observation N° 7. — M. H., 25 ans, est adressé au centre de Pénicillinothérapie par son médecin traitant, à Ambert, pour état infectieux à forme typhoïde. Il entre dans le service le 27 avril 1946.

Dans ses antécédents on note une crise de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 12 ans, compliquée d'une endocardite rhumatismale grave avec insuffisance mitrale et aortique consécutive. Nouvelle crise de rhumatisme articulaire aigu à 18 ans. A 24 ans le malade a fait deux crises comitiales et a été traité par l'Alepsal.

L'affection actuelle a débuté le 26 mars 1946. Le malade a fait alors une forte poussée thermique, la fièvre oscillant entre 38°5 et 39°8. En même temps syndrome colique : douleur dans la fosse iliaque droite et gargouillements, anorexie, grosse rate. Pas de phénomènes articuaires. Deux séro-diagnostics sont demeurés négatifs.

Le traitement institué : régime sévère, tonicardiaques,

extrait de surrénal, septicémie intra-veineuse, sulfamides à doses massives pendant les 12 premiers jours n'a apporté aucune amélioration à l'état du malade. Celui-ci demeure extrêmement abattu, la température se maintient autour de 39°.

Entré à l'Hôtel-Dieu de Clermont le 26 avril, il passe au centre de Pénicillinothérapie trois jours plus tard.

A son arrivée dans le service, si les symptômes intestinaux ont disparu, l'état général reste très mauvais : asthénie, pâleur, anorexie, sueurs profuses, urines rares et foncées.

Le foie, de volume normal, présente un point vésiculaire sensible à la palpation. La rate est percutable et son bord inférieur atteint le rebord costal gauche.

Les signes de l'insuffisance mitro-aortique sont nets.

L'hémoculture pratiquée à l'Hôtel-Dieu à l'entrée du malade s'est révélée positive au streptocoque hémolytique. Une deuxième hémoculture, une semaine plus tard, est également positive.

Numération globulaire : 4.300.000 hématies, 10.000 leucocytes.

Formule leucocytaire montrant une nette lymphocytose (24 %).

Vitesse de sédimentation augmentée (18 mm).

Examen des urines : quelques hématies, quelques leucocytes, très rares cylindres granuleux, de nombreux entérocoques.

Le malade reçoit alors, en 20 jours, 26 millions U. O. de Pénicilline, à raison de 500.000 U. O. puis 1.500.000 U. O. par jour, par voie intra-musculaire, une injection toutes les deux heures le jour, toutes les trois heures la nuit.

Une troisième hémoculture est encore positive au streptocoque hémolityque (ce qui motive une dose de pénicilline triple de celle employée au début).

La courbe thermique des trois heures, ondulante, oscille toujours autour de 39°.

Etat général très mauvais qui nécessite le recours à l'opothérapie hépatique et surrénalienne. On tente de combattre les signes de fléchissement du cœur gauche par l'ovabaïne intra-veineuse.

Un essai de perfusion lente endo-veineuse d'une solu-

tion de pénicilline titrée à 1.000 U. O. par centimètre cube, est tenté et le malade reçoit ainsi 2 millions U. O. de pénicilline. Mais en raison de phénomènes de choc intenses, la perfusion par voie intra-veineuse est suspendue et remplacée par la perfusion continue intra-musculaire. L'insuffisance du myocarde s'aggrave, et le malade meurt subitement, probablement par embolie.

A noter que le streptocoque isolé s'était montré extrêmement résistant à la Pénicilline in vitro, l'inhibition des cultures n'ayant été obtenue que par des solutions titrées à 100 U. O. par centimètre cube (« agar-cup méthod » pratiquée lors des examens par le Docteur Faure).

Chez le malade, on a eu une nette impression d'aggravation de l'insuffisance cardiaque sous l'effet du traitement pénicilliné intensif.

Observation N° 8. — Nouvel échec dans le cas d'une jeune fille, Mademoiselle D., 19 ans, entrée dans le service le 17 juin 1946 pour état fébrile persistant.

La malade a fait deux crises de rhumatisme articulaire aigu à 17 et 18 ans (douleurs articulaires, gonflement et rougeur des articulations : chevilles, genoux, poignets, température à 39°).

La première crise a cédé au salicylate, sans séquelles cardiaques apparentes.

La malade entre dans une longue convalescence puis, alors qu'elle semblait bien guérie, rechute. La deuxième crise est moins intense, mais la valvule mitrale est cette fois touchée. Traitement : salicylate, digitaline. Après 57 jours de lit, Mademoiselle D. peut se lever.

Mais la fièvre n'a jamais complètement disparu. Pendant 20 mois elle se maintient à 37°8 le soir, 37°4 si le repos a été complet dans la journée.

Des epistaxis abondantes et répétées entraînent une forte anémie qui nécessitent de petites transfusions sanguines.

Trois injections de propidon réussissent passagèrement, à juguler la fièvre. Les sulfamides, utilisés alors, n'ont aucun résultat.

La malade ne peut plus supporter le salicylate. Elle cesse d'en prendre et la température s'élève brusquement à 39°4, puis se maintient autour de 39°, avec des oscillations régulières de faible amplitude. Le médecin traitant de Made-

moiselle D. l'adresse alors au Docteur Terrasse qui l'admet dans son service.

Lorsqu'elle y entre, son état général est très déficient : la malade est pâle, très lasse, très anémiée (muqueuses décolorées), doigts hypocratiques, un peu de dyspnée.

Les urines sont rares, les règles irrégulières et peu abondantes, très pâles.

Le cœur est hypertrophié en bloc : la radio montre une oreillette droite très dilatée, le point O. est abaissé (rappelant la configuration mitrale).

A l'oreille : arythmie, bouffées d'extra-systoles, souffle systolique de la pointe.

Le volume du foie est normal, mais la rate est percutable.

Examens hématologiques : vitesse de sédimentation globulaire très augmentée (20 mm). Numération : 1.600.000 hématies, 12.000 leucocytes. Formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles 76 %, éosinophiles 1 %, basophiles 1 %, lymphocytes 15 %, mononucléaires 7 %.

Les hémocultures en séries sont toutes négatives.

Examen des urines : très rares hématies, des traces d'albumine.

Courbe thermique des trois heures très nettement et régulièrement ondulante, avec faibles oscillations autour de 38°.

Malgré la pénicilline, elle s'élève à 39°. En 15 jours, la malade reçoit en injections intra-musculaires, toutes les trois heures, une dose de 14 millions U. O. à raison de 500.000 U. O. par jour.

Le myocarde semblant fléchir sous l'effet du traitement celui-ci est suspendu, et la malade, toujours fiévreuse, quitte le service le 11 juillet 1946. Décès annoncé par sa famille trois mois plus tard.

Nous pensons qu'il s'agit ici d'un rhumatisme cardiaque à évolution subaiguë où le virus rhumatismal était seul en cause. Et nous notons pour la deuxième fois que la pénicilline a aggravé l'insuffisance du myocarde.

Observation N° 9. — La rédaction de cette observation nous a été très dificile, car le malade, M. R., 50 ans, a été suivi dans le sercive du Professeur Chabrol, à l'hôpital St-Antoine, et son dossier ne nous a pas été communiqué.

Nous n'avons pu consulter qu'un compte rendu assez succinct.

M. R., ancien rhumatisant, éthylique avoué, était entré à l'hôpital St-Antoine pour état fébrile prolongé, avec fièvre de type ondulant. Une hémoculture positive avait révélé un streptocoque hémolytique.

2.500.000 U. O. de pénicilline avaient obtenu une apyrexie stable. M. R. quitta l'hôpital et reprit son métier de représentant.

De passage à Clermont, à nouveau fébricitant, il se présenta à la consultation à l'Hôtel-Dieu et est admis au centre de Pénicillinothérapie.

Il y entre le 15 juin 1946. Il est à ce moment là très abattu, dyspnéique, se plaint de douleurs aux poignets et à l'épaule droite.

Examen du cœur : un souffle à la base, tension artérielle 22-9.

Foie augmenté de volume, douloureux; rate percutable.

Hémoculture positive au streptocoque hémolytique.

Les urines rares, renferment de l'albumine dosable, et quelques hématies.

La température redevient normale et de façon stable après injection de 1.800.000 U. O. de pénicilline par voie intra-musculaire.

Mais le mauvais état général du malade, une asystolie cardio-hépatique menaçante, entraînent l'interruption du traitement à la Pénicilline. Le malade meurt trois semaines plus tard dans le colapsus.

Le traitement, à doses trop faibles, appliquées de façon discontinue avait néanmoins négativé l'hémoculture, obtenu une apyrexie stable, une régression nette du syndrome infectieux. Mais le myocarde était trop insuffisant et là encore, nous avons eu l'impression d'une aggravation du mauvais état du cœur par la pénicilline.

Observation N° 10. — M. G., 34 ans, entre dans le service le 21 juin 1946 pour insuffisance aortique et état fébrile persistant.

C'est un ancien rhumatisant. Il a fait une première crise de rhumatisme articulaire aigu il y a très longtemps (avant son service militaire, mais il ne peut préciser à quel âge). Crise sévère, avec lésions endocarditiques (insuffisance aortique reconnue dès ce moment).

Il ne signale rien de remarquable par ailleurs, dans ses antécédents personnels ou familiaux. Depuis sa crise de rhumatisme articulaire aigu, il dit être resté en bonne santé jusqu'à cette année. Il y a cinq mois il a consulté, parce qu'il avait de la fièvre, fébricule plutôt, dépassant rarement 38° mais persistante, avec des oscillations entre 37°4 et 38°4.

En même temps il maigrit, se fatigue au moindre effort, perd l'appétit, ressent des douleurs articulaires et musculaires fugaces, mobiles. Le salicylate ne les calme pas et la fièvre persiste.

Lors de son entrée au centre de Pénicillinothérapie, son état général est mauvais. Le malade, très pâle, est sans force et sans appétit, s'essouffle pour un rien.

Appareil pulmonaire : rien à signaler. L'auscultation permet d'entendre un souffle diastolique de la base, de timbre rapeux. Les bruits du cœur sont sourds et le pouls est mou, dépressible. La tension artérielle est de 16-5. A la radioscopie : gros cœur, avec hypertrophie du ventricule gauche.

Le foie déborde le rebord costal droit de deux travers de doigt. La rate n'est ni percutable ni palpable.

Examens hématologiques. Numération globulaire : 3.800.000 hématies, 12.000 leucocytes. Formule leucocytaire montrant une forte lymphocytose : polynucléaires neutrophiles 55 %, éosinophiles et basophiles 0 %, lymphocytes 39 %, mononucléaires 6 %.

Taux de l'urée sanguine 0,41 p. 1000, taux du glucose dans le sang 0,93 p. 1000.

Vitesse de sédimentation globulaire augmentée (18 mm).

Hémoculture positive au streptocoque hémolytique.

L'examen des urines ne révèle rien d'anormal.

Le malade est mis à la Pénicilline. Doses journalières 500.000 U. O. puis 1 million U. O. par jour, par voie intramusculaire : une injection toutes les deux heures le jour, toutes les trois heures la nuit. Durée du traitement : un mois (du 27 juin au 28 juillet 1946). Dose totale de pénicilline : 28 millions U. O.

Le traitement est très bien supporté par le malade et les premiers résultats sont très encourageants. Le malade se sent mieux, reprend de l'appétit et du poids. La fièvre cesse et la température se maintient régulièrement entre 36°8 et

37°1. L'hémoculture est négative. La vitesse de sédimentation passe de 18 mm à 10 mm.

Mais l'anémie persiste puis s'aggrave, le nombre d'hématies passant de 3.800.000 à 2.850.000. La leucocytose, modérée et la lymphocytose subsistent. Mais surtout l'insuffisance du myocarde s'accentue (malgré les tonicardiaques) en fin de traitement. La tension artérielle est de 11-2.

Le malade meurt par collapsus le 31 juillet 1946.

Et voici notre dernière observation qui est très courte, le dossier détaillé de la malade n'ayant pas été établi.

Observation N° 11. — Madame D., 24 ans, est une ancienne rhumatisante. Elle a une insuffisance mitrale antérieure à l'affection dont elle souffre depuis trois mois. Cette affection, de nature inconnue, a conduit son médecin traitant à l'adresser au Centre de Pénicillinothérapie. La maladie actuelle a débuté par de la fièvre, peu élevée d'abord, qui s'est élevée peu à peu autour de 39°, avec des oscillations peu importantes coupées de clochers thermiques à 41°. Frissons, langue rotie, anorexie, abattement, pâleur, urines rares foncées, albumineuses, ont complété le tableau de ce syndrome infectieux. Séro-diagnostic négatifs en deux fois.

Même aspect de la malade à son arrivée au centre. Elle a toujours son souffle d'insuffisance mitrale, une très grosse rate qui déborde le rebord costal gauche.

Les hémocultures systématiques sont toutes demeurées négatives.

Dans les urines, albumine et sang, pas de pus.

Le taux de l'urée sanguine est énorme : 2 gr. 80 par litre.

La malade mise à la pénicilline, reçoit la dose de 1.500.000 U. O. par jour. Aggravation de l'insuffisance rénale. Décapsulation rénale unilatérale (motivée par une anurie totale). Mort en quelques jours (le taux de l'urée sanguine était alors de 3 gr. 90 par litre) au milieu d'un tableau impressionnant d'insuffisance rénale : délire, puis coma, Cheyne-Stockes, vomissements et diarrhée intense.

Nous avons préféré citer en groupe nos onze observations, nous réservant de revenir à présent sur quelques remarques

concernant l'Endocardite Maligne Lente qu'elles nous ont suggérées.

En ce qui touche au rhumatisme articulaire aigu et à ses rapports avec la maladie d'Osler, nous rappelons le rôle de la première affection dans l'étiologie de la seconde.

Sur nos onze malades, huit ont fait une ou plusieurs crises de rhumatisme articulaire aigu parfois très longtemps avant leur endocardite. Tous ont eu des lésions valvulaires et des séquelles importantes. Le plus souvent insuffisance mitrale, mais aussi maladie mitrale, insuffisance mitro-aortique. L'insuffisance aortique pure est plus rare. Dans trois cas seulement (Observations n^{os} 3, 6 et 9) on ne peut déceler de passé pathologique rhumatismal avec endocardite et lésions valvulaires consécutives. On peut donc affirmer que le rhumatisme articulaire aigu sert de facteur étiologique dans la plupart des cas de maladie d'Osler.

Mais, à côté de cette notion étiologique déjà connue, mise en lumière par de très nombreux auteurs, nous voudrions souligner l'importance du virus rhumatismal dans l'évolution même de l'Endocardite Maligne Lente.

Le plus souvent, selon les auteurs classiques, le rhumatisme articulaire aigu provoque des endocardites aiguës, qui guérissent en laissant des lésions valvulaires. L'endocardite rhumatismale est une endocardite ulcéro-végétante, d'évolution plus rapide que l'endocardite infectieuse. Rarement mortelle, elle passe à la chronicité très aisément. Cependant il semble logique d'admettre que dans certains cas le virus rhumatismal peut être la cause d'une endocardite à forme maligne prolongée, à évolution beaucoup plus longue, où l'hémoculture reste négative et qui tue d'ailleurs le malade sans que la médication salicylée même intensive puisse entraver son évolution. Le myocarde d'ailleurs, en pareil cas, est touché sévèrement et de façon précoce. Il s'agit véritablement de Pancardite (car le péricarde est également atteint), ainsi que l'expose Pichon dans sa thèse sur le rhumatisme cardiaque évolutif.

Cette Endocardite Maligne Lente rhumatismale existe donc et explique l'échec de la pénicilline (ceci paraît être le cas de notre malade, Mademoiselle D., Observation n° 8). Elle peut simuler une endocardite infectieuse, provoquer même des phénomènes d'embolies massives. Mais on ne trouve jamais de splenomégalie, sauf s'il s'agit d'une grosse

rate douloureuse due à un infarctus de l'organe. En outre, les micro-embolies rénales provoquant des hématuries microscopiques, signe capital dans la maladie d'Osler, ne se rencontrent jamais.

En outre, il n'est pas impossible de penser que, dans le cas d'Endocardite infectieuse lente survenant chez un ancien rhumatisant, on puisse trouver, en dehors de l'agent pathogène en cause, une « surimprégnation » par le virus rhumatismal : ce dernier, demeuré longtemps en sommeil retrouve sa virulence lors d'une poussée infectieuse et ajoute ses effets à ceux du germe isolé, cause du syndrome infectieux. Ce qui rendrait compte de l'insuccès final de la pénicilline : celle-ci parviendrait bien à juguler le processus microbien, mais serait impuissante contre l'aggravation de l'insuffisance cardiaque qui aboutit à la mort.

Enfin il faut rappeler ici les travaux américains sur l'origine streptococcique du rhumatisme articulaire aigu, et penser qu'il y a peut-être identité de nature, entre le virus rhumatismal et certaines races de streptocoques, hémolytiques ou non, révélés par l'hémoculture au cours d'une maladie d'Osler.

Dans de nombreux cas admis comme étant des endocardites infectieuses subaiguës ces hémocultures systématiques, quelle que soit la période où elles ont été pratiquées, même en effectuant les prélèvements au moment d'un clocher thermique, sont toutes négatives. Cela s'est souvent produit au Centre de Pénicillinothérapie, où les hémocultures étaient systématiquement pratiquées, chez nos malades, chaque semaine, par le Docteur Faure, sur les milieux appropriés les plus divers. A noter que le plus souvent, en cas d'hémoculture négative, la pénicillinothérapie a échoué. Une exception est le cas de Madame T. (observation n° 3) où nous avons enregistré un excellent résultat : toutes les hémocultures étaient négatives. Mais le syndrome infectieux généralisé associé au souffle cardiaque, aux accidents emboliques, à l'allure ondulante de la courbe des trois heures, militait en faveur d'un Osler.

En ce qui concerne Madame V. où nous avons obtenu seulement une amélioration, en dépit d'hémoculture négatives, nous penchons pour une Endocardite infectieuse subaiguë à forme rénale : le faux panaris d'Osler, la grosse rate, les hématuries microscopiques, l'allure générale de

l'évolution de la maladie nous ont incité à voir une Endocardite infectieuse pariétale.

D'ailleurs nombreux sont les cas d'Osler à hémocultures négatives rapportés par différents auteurs : Camelin, Garnung, Vigneau et Foustier dans le numéro 7 de juillet 1947 de la « Société de Médecine Militaire Française », observation de Lemierre parue dans les *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (N° 29-30, novembre 1946). Cette forme à hémocultures négatives n'est donc pas une chose rare. Pour notre part, dans les onze observations que nous rapportons ici, six ont comporté des hémocultures négatives.

Dans tous les cas où elles ont été positives, nous n'avons pas trouvé de Streptococcus Viridans. Les cas de Maladie d'Osler dus à ce germe spécial sont d'ailleurs une minorité dans les publications que nous avons consultées. Ils sont loin de constituer la totalité des Endocardites Malignes Lentes. Nous n'avons d'ailleurs conservé ce terme que pour raison de commodité et parce qu'il est consacré par l'usage, en juste hommage aux travaux d'Osler.

Le terme qui nous paraît être le plus juste est celui d'endocardite infectieuse subaiguë, la « subacute bacterial endocarditis » des auteurs anglo-saxons, qui ne reconnaissent pas le Streptococcus Viridans pour unique cause des Endocardites Malignes Lentes.

C'est à la suite de Schottmuller et de l'école allemande que l'on a insisté sur le Streptococcus Viridans, mais à l'heure actuelle on peut se demander s'il s'agit là d'une forme bien caractérisée et individualisée ou seulement d'une forme de « passage » d'une mutation sur certains milieux de culture d'un autre coccus : streptocoque ou même pneumocoque. André X. Jouve conclut, quant à lui, dans ce sens.

Chez nos malades, dans les cinq cas où l'hémoculture a été positive, nous avons trouvé un streptocoque : hémolytique chez trois d'entre eux, non hémolytique chez les deux autres. Parmi les résultats excellents deux sur quatre comportaient la présence d'un streptocoque, les trois autres cas ont été des échecs. Il n'en reste pas moins que la pénicilline a réussi dans des cas où le streptococcus Viridans était en jeu (par exemple dans sept cas cités par R. Martin

et ses collaborateurs, dans les deux cas rapportés par L. de Gennes).

Remarquons ici que les embolies que nous avons observées chez nos malades alors que le germe révélé par l'hémoculture était un streptocoque (hémolytique ou non) n'étaient pas infectantes, ce qui était, selon les auteurs classiques, un caractère propre au Streptococcus Viridans.

D'après le Professeur Donzelot, qui a étudié les formes d'Osler à hémocultures négatives, on n'aurait de chance où les trouver positives que dans une période initiale, qu'il appelle la phase fébrile antérieure au traitement où la fièvre a un caractère ondulant. D'où l'importance de pratiquer l'hémoculture très précocement, dès l'installation d'une fièvre oscillante. Quand le malade est adressé dans un service spécialisé, le diagnostic est ecore souvent incertain, ou impossible, ou bien il a été fait tardivement et le malade, qui « traîne » depuis longtemps, est entré dans la deuxième phase (« phase fébrile intermédiaire » du Professeur Donzelot, où les ondulations persistent, s'accentuent même). A ce moment, dit le professeur Donzelot, les hémocultures sont toujours négatives, quoiqu'elles puissent redevenir positives par la suite, au cours d'une troisième phase dite « phase d'apyrexie », plus ou moins parfaite, avec faibles ondulations de la courbe thermique.

Le Professeur Donzelot admet d'ailleurs des formes d'Osler à hémocultures constamment négatives (dans un article paru dans la *Semaine des Hôpitaux* du 21 juin 1947).

Comme conclusion pratique, nous dirons que des hémocultures systématiques négatives ne permettent pas d'écarter le diagnostic d'Endocardite Maligne Lente si par ailleurs les signes cliniques et les complications caractéristiques de cette affection semblent suffisants pour justifier un diagnostic positif. Autre conclusion pratique : faire des hémocultures systématiques dès l'apparition d'une fièvre de type ondulant, peu élevée et persistante.

Enfin le terme un peu exclusif de « Maladie d'Osler » nous semble pouvoir s'appliquer aux cas, nombreux, où il s'agit d'un streptocoque autre que le Streptococcus Viridans, et même ceux où un agent microbien quelconque semble être en cause, l'hémoculture serait-elle négative.

L'importance des symptômes rénaux et vasculaires est très grande dans la Maladie d'Osler. Celle-ci est, nous l'a-

vons vu, une maladie générale, au cours de laquelle des valvules déjà lésées sont atteintes par l'infection.

Lemierre distingue dans l'Endocardite Maligne Lente deux séries de manifestations : d'une part un syndrome infectieux atténué (sans signes cardiaques particuliers), d'autre part un syndrome embolique avec deux sortes d'embolies : les embolies miliaires et les embolies massives.

Ces emboliés ne constituent donc pas une complication de l'Osler mais un élément propre à la maladie. Ce que nous savons des lésions végétantes valvulaires les explique d'une part. Mais il ne faut pas oublier, dans les causes de leur production, les phénomènes locaux d'endartérite, endartérite oblitérante avec thrombose et aussi endartérite ectasiante.

Ce qu'il y a de surprenant, c'est que ces embolies ne sont pas infectantes. Elles sont la cause d'accidents d'ordre mécanique mais non de suppurations secondaires. Les embolies massives se révèlent par une hémiplégie, une monoplégie, avec paralysie faciale, troubles de la parole. On peut observer la gangrène d'un membre, des infarctus pulmonaires, hépatiques spléniques.

Les embolies miliaires sont le point de départ de phénomènes vasculaires variés. Les deux processus, emboliques et ectasiques sont la cause des accidents cutanés (taches érythémateuses ou purpuriques, faux panaris d'Osler) qu'on peut noter au cours de la maladie d'Osler.

Mais c'est au niveau des reins que les lésions micro-emboliques sont les plus caractéristiques. Elles sont responsables des hématuries microscopiques, qui sont un des signes les plus sûrs pour le diagnostic d'endocardite infectieuse lente. Pour cette raison nous avons porté un diagnostic semblable dans le cas de notre malade Madame V. (observation n° 4). Dans notre dernière observation également, les phénomènes rénaux dominaient la scène et la malade a succombé à une insuffisance rénale aiguë.

Cette micro-embolisation du rein y crée de multiples micro-infarctus, entraîne une dégénérescence viscérale qui n'est pas à négliger pour expliquer le mécanisme de la mort au cours d'une affection comme la Maladie d'Osler ou parfois rien, dans les lésions cardiaques ou dans l'importance du syndrome infectieux, ne permettrait d'expliquer une échéance fatale.

Les ectasies vasculaires sont moins fréquentes que les phénomènes emboliques. Les anévrysmes des gros vaisseaux demeurent assez rares.

On ne saurait par revanche négliger, comme facteurs de gravité, l'insuffisance cardiaque précoce et l'état antérieur des valvules, au cours de l'Endocardite Maligne Lente. Il est admis, classiquement, que celle-ci respecte le myocarde au contraire de l'Endocardite Rhumatismale.

Mais outre que, nous l'avons dit, on peut penser que dans bien des cas le virus rhumatismal participe de façon active à l'évolution de la Maladie d'Osler, nous ne devons pas oublier que le malade est, le plus souvent, atteint d'affections valvulaires, d'endocardite chronique souvent supportée pendant de nombreuses années et qui retentit fatalement sur l'état du myocarde.

De plus, la Maladie d'Osler provoque des phénomènes d'endartérite locale dans tous les vaisseaux. Les coronaires participent à ce processus et on voit les conséquences de leur oblitération pour le muscle cardiaque.

Aussi admettons-nous, en dépit de l'opinion classique, que l'on peut trouver une défaillance cardiaque précoce dans la Maladie d'Osler, défaillance qui peut s'aggraver au cours de l'évolution.

Et là, nous remarquons que, souvent, le traitement par la pénicilline a paru aggraver cette défaillance. Chez deux de nos malades, cette impression est particulièrement nette (observations n^{os} 7 et 10). Dans ces deux cas la pénicilline avait été utilisée à très fortes doses. L'insuffisance cardiaque recommande donc la prudence en ce qui concerne les doses journalières de pénicilline : Donzelot, Kauffmann, J. Escalle ne dépassent pas, en pareil cas, la dose de 500.000 U. O. par jour (au lieu de 1 million U. O. qu'ils préconisent habituellement).

Ajoutons enfin que ces deux facteurs de gravité : insuffisance cardiaque, lésions valvulaires antérieures à la maladie, même s'ils ne sont pas aggravés au cours de l'Endocardite Maligne Lente, ne sont en tous cas pas améliorés par la pénicilline et constituent un lourd handicap qui assombrit beaucoup l'avenir des malades, même cliniquement guéris de la maladie d'Osler, à une échéance plus ou moins lointaine suivant leur importance.

Comment meurent les malades atteints d'Endocardite infectieuse subaiguë ?

Lorsqu'ils ne succombent pas au cours d'une manifestation dramatique (infarctus pulmonaire ou splénique, collapsus, syncope, insuffisance cardiaque ou rénale aiguë, insuffisance surrénale aiguë) ils sont victimes de dégénérescences viscérales, meurent cachectiques, épuisés. Des phénomènes d'ordre neuro-végétatif influent également sur leur état général et ils « s'éteignent » sans que, bien souvent les lésions cardiaques soient suffisantes pour expliquer la mort.

CHAPITRE II

La Pénicilline avait conquis droit de cité dans l'arsenal thérapeutique utilisé dans la maladie d'Osler, après des échecs, au début, qui semblent dus, en grande partie, à l'emploi de doses insuffisantes.

Par réaction, dès que la pénicilline eut été sufisamment disponible, on utilisa des doses journalières et totales, énormes : 1 million U. O. et plus par jour pendant plusieurs semaines, ce qui donnait au total des chiffres de 40 ou 50 millions U. O. Les résultats obtenus ne semblaient pas, du reste, être fonction de l'importance des doses administrées.

La dose journalière standard de 1 million U. O. nous semble être, appliquée systématiquement, dans certain cas un gaspillage. C'est cependant cette dose que préconisent Donzelot, Kauffmann et Escalle, afin de prévenir des phénomènes de pénicillino-résistance secondaire : dans certains cas bien déterminés (insuffisance cardiaque) ils abaissent la dose à 500.000 U. O.

Pour Dawson, Bloomfield, 200.000 U. O. par jour, 500.000 U. O. pour Loewe sont des doses suffisantes. Briskier injecte 50.000 à 125.000 U. O. toutes les trois heures, soit 400.000 à 1 million par jour, pendant 5 ou 6 semaines, c'est-à-dire un total de 5 à 15 millions U. O. Il admet que dans certains cas, rebelles au traitement, on peut aller jusqu'à 50 millions U. O.

En ce qui concerne les doses journalières nous pensons qu'il ne faut pas utiliser moins de 500.000 U. O. au-dessous de ce chiffre on risque de ne pas frapper assez fort et de créer une pénicillino-résistance du germe.

Les essais « in vitro » peuvent être faits pour mesurer celle-ci.

Ces 500.000 U. O. sont réparties le plus souvent, en 8 injections de 62.500 U. O.

Dans les cas particulièrement graves, nous avons atteint des doses triples. A notre avis il est inutile d'aller au delà.

Les doses totales utilisées par nous n'ont pas été aussi élevées que chez la plupart des auteurs anglo-saxons ou français. Certes des raisons d'économie nous ont contraints de ne pas prodiguer la pénicilline. Mais toute idée de gaspillage mise à part, il nous paraît inutile de dépasser un plafond de 40 millions d'unités. Si, alors, aucun résultat n'a été atteint, il ne faut pas espérer arriver à mieux. Nos résultats les plus brillants ont été obtenus avec des doses totales de 12 à 17 millions U. O. Toutefois, dans un cas (observation n° 4) nous avons injecté 31.500.000 U. O. en un mois, à raison de 800.000 à 1.600.000 U. O. par jour et le résultat a été excellent.

En conclusion une dose totale moyenne de 15 millions U. O. à raison de 500.000 U. O. par jour nous paraît être une moyenne qu'il y a avantage à respecter.

La durée du traitement est assez longue. Au début, où la pénicilline était rare, on suspendait le traitement dès que l'apyrexie était obtenue, en général quelques jours. Or il apparaît clairement, à l'heure actuelle, que le médecin doit être, ici, tenace et patient. Aussi longtemps que les moyens de contrôle, dont nous parlerons plus loin, n'ont pas apporté une réponse satisfaisante, le traitement doit être poursuivi. Il sera repris au moindre signe de rechute. Mais il vaut mieux faire une longue cure continue que plusieurs séries d'injections séparées, toujours par crainte d'une pénicillino-résistance acquise du germe vis-à-vis de la pénicilline.

Il ne faut pas compter moins de quatre semaines de traitement (ce qui, à raison du taux moyen de 500.000 U. O. par jour représente 14 millions U. O. de pénicilline). Au delà de six semaines si un résultat satisfaisant n'a pas été obtenu on ne peut guère espérer parvenir à la guérison en prolongeant la mise en pratique de la pénicillinothérapie. Cependant le traitement de l'Osler par la pénicilline est un traitement de longue haleine qui réclame, tant de la part du médecin que de son malade, beaucoup de patience, de ténacité, de persévérance, de continuité dans l'effort.

Cependant, peut-être n'est-ce là qu'une impression, il

nous a semblé (au cours du traitement de nos derniers malades) que déjà la pénicilline était moins efficace et qu'il fallait frapper plus fort. Il y aurait peut-être intérêt d'une part à porter la dose journalière du début de 500.000 U. O. à 1 million U. O. et d'autre part, une fois terminée la cure de six semaines à très fortes doses, à ne cesser le traitement que progressivement, diminuant peu à peu les doses journalières de pénicilline, tout en continuant d'exercer un contrôle sévère du patient, par des examens cliniques fréquents complétés par des examens de laboratoire.

En conclusion, frapper vite (mais cela suppose un diagnostic précoce qu'il est parfois très difficile d'établir), frapper fort d'emblée, longtemps et de façon continue, telles doivent être les trois principales directives du traitement de l'Endocardite Maligne Lente.

La pénicilline est bactériostatique, et non bactéricide : elle arrête le développement des germes mais elle ne les détruit pas. Elle permet à l'organisme de lutter contre l'infection par la formation d'anticorps. Le milieu de culture ici : c'est le sang. Il s'agit donc de maintenir un taux de pénicilline suffisant et constant. Or, la pénicilline est rapidement éliminée — par les reins — du sang et passe, à travers le filtre rénal, dans les urines. On a utilisé cette propriété pour la récupération de la pénicilline dans l'urine des malades, au temps pas si lointain où la pénicilline était rare et chère.

Outre son action générale la pénicilline a une action locale très importante, plus que celle des sulfamides par exemple. Son pouvoir bactériostatique est infiniment plus grand que le leur et son action n'est pas entravée par le pus. La pénicillinothérapie locale est donc infiniment précieuse et d'ailleurs souvent utilisée : injections intra-pleurales dans les pleurésies purulentes, lavage des cellules mastoïdiennes à l'aide d'une solution de pénicilline dans la mastoïdite, des sinus dans les sinusites, injections in situ de pénicilline novocainée (parce que l'injection est très douloureuse) dans les staphylococcies malignes de la face. Dans tous les cas, l'action locale de la pénicilline réussit là où un traitement général échoue.

Dans l'Osler, un redoutable foyer d'infection est constitué par les végétations valvulaires, véritables nids à microbes qu'il y aurait intérêt à stériliser. Malheureusement

il est impossible d'introduire directement le produit dans la place. Or le cœur fixe très peu de pénicilline et elle est très vite éliminée. On est cependant contraint à n'utiliser que la voie générale.

Il semble que la voie endo-veineuse doive être le mode d'administration idéal. De fait on l'utilise dans les cas où il faut agir vite. Les auteurs américains aiment également beaucoup la perfusion lente intra-veineuse. La pénicilline est dissoute dans du sérum physiologique qui est injecté à raison de 40 gouttes par minute. L'aiguille peut être, une fois bien fixée, laissée en place pendant 24 ou même 48 heures. La perfusion continue est préférable aux injections intra-veineuses discontinues, car, dans ce cas, l'élimination de la pénicilline est très rapide.

La voie endo-veineuse expose d'ailleurs à de nombreux inconvénients. Inconvénients pratiques : nécessité d'une surveillance médicale rigoureuse, immobilité continue et de longue durée du malade. Mais surtout, malgré le degré de pureté du produit auquel on parvient aujourd'hui, cette méthode expose aux thrombo-phlébites, qui constituent un réel danger. Elle peut provoquer également même avec un écoulement bien réglé, de 40 gouttes par minute, des phénomènes de choc intense, qui peuvent être graves chez des malades atteints d'insuffisance cardiaque. Le cas s'est produit pour un de nos malades (M. H. Observation n° 7).

En tout cas, en ce qui concerne le traitement de la maladie d'Osler tout au moins, si Lœwe reste fidèle à la perfusion lente endo-veineuse, la plupart des auteurs français ou étrangers l'ont délaissée (Briskier, Donzelot, R. Martin et ses collaborateurs).

La voie intra-musculaire par injections discontinues, reste la plus couramment utilisée. Injections toutes les deux heures le jour, toutes les trois heures la nuit selon le Professeur Donzelot, Briskier, R. Martin la préconisent également. L'Ecole d'Oxford, les services de santé des armées alliées la conseillent également. C'est elle que nous avons constamment employée, sauf un essai de perfusion intra-veineuse qui eut de fâcheuses conséquences. Les injections sont peu douloureuses, en général très bien supportées par le malade. La concentration dans le sang est plus durable et plus forte, quoique plus lente, que par la voie endo-veineuse. La technique est facile et peut être confiée à un

personnel non spécialisé. L'élimination est suffisamment lente pour permettre une injection toutes les trois heures seulement (c'est le rythme que nous avons constamment adopté). Aujourd'hui c'est la méthode la plus universellement choisie et qui permet les meilleurs résultats. Nous ne dirons qu'un mot des injections sous-cutanées discontinues de technique très facile, mais qui sont douloureuses, et des injections sous-cutanées continues, en goutte à goutte très lent : 10 gouttes à la minute. Cette dernière méthode, très employée à Stanford Clinic, est recommandée par Bloomfield, Rantz, Kriby. Mais elle ne présente à notre avis aucun avantage susceptible de lui assurer la prééminence et d'ailleurs la concentration sanguine obtenue est beaucoup plus faible que par les autres procédés. En France elle n'a pas été adoptée pour le traitement de l'Endocardite Maligne Lente.

Quant à l'injection intra-musculaire continue, si elle a l'avantage de réduire le nombre de piqûres, d'obtenir une concentration forte et continue, elle est d'une application pratique difficile : nécessité d'immobiliser le malade, obstruction fréquente de l'aiguille, résorption parfois difficile de la solution de pénicilline. Nous ne l'avons utilisée qu'une seule fois et très peu longtemps.

La voie intra-musculaire discontinue nous semble donc la meilleure. Elle présente un grave défaut : la multiplicité des piqûres dont le nombre, en cas de traitement prolongé, peut être absolument énorme. Ces nombreuses piqûres peuvent devenir douloureuses par leur multiplicité même. Elles fatiguent certainement le malade et troublent son repos.

Le souci d'éviter la glace ou le frigidaire pour la conservation de la pénicilline avait conduit à chercher l'obtention d'une pénicilline thermo stable et c'est chose faite aujourd'hui. La pénicilline stable à la chaleur est rentrée dans la pratique courante. De nombreux laboratoires en fabriquent : Spécilline, Pénicilline G. Ceci a permis une large diffusion de la pénicilline dans la pratique médicale courante.

Mais dans un cas comme celui du traitement de la maladie d'Osler, il était surtout intéressant de posséder une pénicilline dont l'élimination, très retardée, permettait d'obtenir une concentration sanguine de longue durée, ce qui abaissait le nombre de piqûres nécessaires. De nombreux moyens

palliatifs avaient été mis en pratique : emploi du Subtosan pour préparer les solutions de Pénicilline, refroidissement du lieu d'injection par application locale de glace, blocage du rein par administration intra-veineuse d'acide amino-hyppurique ou d'acide benzoïque par voie buccale. Tous ces procédés s'étaient révélés peu efficaces et compliquaient le traitement sans que les avantages obtenus balancent sérieusement l'ennui de multiples piqûres.

Le médecin commandant Romansky a eu l'idée de remplacer le véhicule aqueux par un véhicule huileux, lentement résorbé dans l'organisme et de ce fait retardant l'absorption de la pénicilline et, partant son élimination. Rowansky a pu réaliser une formule de suspension de 300.000 U. O. de pénicilline calcique dans 1 cm3 d'huile d'arachides et 4,8 % de cire blanche.

Morgenstern a pu suivre de près l'utilisation de ce produit nouveau aux Etats-Unis et insiste sur ses avantages : préparation amplifiée qui dispense des manipulations nécessaires pour préparer les solutions aqueuses, thermo stabilité du produit (qui conserve son activité après un an à 38°), mais surtout obtention d'une concentration sanguine élevée durant plus de 24 heures (on peut encore déceler des quantités de pénicilline mesurables 3 jours après l'injection). Une seule injection intramusculaire de pénicilline calcique en solution huileuse correspond à 8 injections de pénicilline sodique en solution aqueuse. Dans les cas graves on peut répéter les injections toutes les 12 heures.

Pour Morgenstern, en outre, l'efficacité de cette pénicilline calcique vis-à-vis des injections gonococciques, streptococciques, staphylococciques, pneumocciques et méningococciques est très supérieure à celle des solutions aqueuses de pénicilline sodique.

Nous n'avons pu juger nous-mêmes de la valeur de la solution huileuse de Romansky, celle-ci demeurant encore un produit rare. Mais il est certain qu'elle est appelée à rendre les plus grands services dans les traitements de longue durée, nécessitant un chiffre d'U. O. très élevé : le traitement de la maladie d'Osler est de ceux-là et la pénicilline retard est, dans ce cas, un immense progrès.

V. J. Geiger et J. R. Goemer, dès 1946, utilisaient la pénicilline en huile d'arachide et cire d'abeilles. Un article

consacré à leurs travaux a paru dans la *Semaine des Hôpitaux de Paris* (N° 10, 14 mars 1947).

Y a-t-il intérêt à utiliser des médications associées au cours de ce traitement ? Nous ne voulons pas parler ici de certaines médications tonicardiaques par exemple : ouabaïne, digitaline, camphre et dérivés, ou de traitement opothérapique associé (extraits hépatiques, extraits surrénaliens). Nous envisageons surtout les traitements couplés : pénicilline - héparine, pénicilline - sulfamides, pénicilline-streptomycine.

L'emploi des anticoagulants, type héparine, a surtout été préconisé par les auteurs américains, au début du traitement de la maladie d'Osler par la pénicilline (Lœwe, P. Rosemblate, H. G. Guen, M. Russel).

Son emploi semblait logique, afin de diminuer les risques de thrombophlébites, lorsqu'on utilisait la voie endoveineuse. Mais ces risques disparaissent si on injecte la Pénicilline par voie intra-musculaire. En revanche l'héparine, selon Briskier qui en déconseille l'utilisation, peut provoquer des hémorragies cérébrales mortelles. Elle est donc dangereuse et, en outre inutile : les résultats obtenus en associant à la pénicilline l'héparine, ne sont pas meilleurs que dans les cas où la pénicilline est employée seule. Les auteurs français, R. Martin et ses collaborateurs, L. de Gennes, Donzelot et ses collaborateurs, rejettent également l'emploi des anticoagulants. Pour notre part, nous n'y avons jamais eu recours. Le rapport des cas d'Endocardite infectieuse subaiguë traités par la Pénicilline sans le recours d'anticoagulants, par Jessamine, R. Goerner, A. J. Geiger et F. B. Blalse, conclut également dans le sens du danger et de l'inutilité de l'héparine.

M. J. Trefouël, comparant l'action des sulfamides et de la pénicilline (congrès de la Pénicilline, 11-14 avril 1946), conclut à l'intérêt que présente un traitement mixte pénicilline-sulfamides. La première agit localement, les seconds par voies générales ; les sulfamido et pénicillino-résistances se répartissent sur des facteurs différents.

Il existe enfin une synergie sulfamide-pénicilline.

Or, nous l'avons vu, l'utilisation des sulfamides dans le traitement de la maladie d'Osler a été très décevante. Aussi ne semble-t-il pas logique de les utiliser à nouveau, même en synergie avec la pénicilline. Cependant les auteurs

américains utilisent fréquemment les diazines (type adiazine) en association avec la pénicilline. A notre avis les malades atteints d'Endocardite Maligne Lente supportent mal les sulfamides du fait que la plupart du temps leurs reins ne sont pas intacts et que, par conséquent, ils risquent une intoxication par les produits sulfamidés. D'ailleurs les résultats obtenus par cette association ne sont pas plus brillants que ceux où la pénicilline seule est employée.

Il faudrait d'ailleurs obtenir des concentrations sanguines énormes pour que les sulfamides (qui agissent par voie générale) puissent avoir une action efficace dans un milieu mal irrigué tel que les végétations endocarditiques. Il semble toutefois que l'administration simultanée de surédine à doses fortes (10 gr.) ait pu dans certains cas (Azerad, R. Martin et ses collaborateurs) sensibiliser (in vitro) très nettement le germe à la pénicilline. Chez aucun de nos onze malades nous n'avons employé les sulfamides. Mais il nous paraît que (si le rein, le foie et le cœur du malade ne sont pas trop notablement insuffisants) il y aurait intérêt à associer, à la pénicilline, la sumédine (malgré sa très faible diffusibilité). Mais il est alors absolument nécessaire de surveiller étroitement la formule sanguine.

Quant à l'association pénicilline-streptomycine (utilisée dans un cas rapporté par Muller), nous pensons qu'elle est intéressante à essayer dans le traitement de maladies d'Osler rebelles à la pénicilline seule. Mais la streptomycine a été utilisée jusqu'ici surtout en vue de la lutte contre le bacille de Koch et elle demeure jusqu'à présent un produit très rare et très cher qu'on ne peut gaspiller pour des essais thérapeutiques. Cependant la mycothérapie est appelée à produire des agents thérapeutiques divers, spécifiques de diverses infections et nous pensons que s'ouvre là une voie très féconde.

CHAPITRE III

Si on veut instituer un traitement correct par la Pénicilline chez un malade atteint d'Endocardite Maligne Lente, il faut de toute évidence l'adresser à un service hospitalier spécialisé. Si la technique s'est beaucoup simplifiée (emploi de la pénicilline retard) la conduite du traitement réclame le concours actif du laboratoire. La simple surveillance « clinique » du malade est insuffisante.

Il serait évidemment idéal de parvenir à identifier de façon précise le germe en cause — streptococcus Viridans ou toute autre race de streptocoque (à ce sujet Lœwe, Plummier, Nivenir et Sherman ont identifié une variété spéciale de streptocoque non hémolitique bien individualisée au point de vue bactériologique et immunologique : le « Streptococcus subacute bacterial endocarditis » chez les malades où les doses habituelles de pénicilline avaient échoué). Parvenir à poser un diagnostic bactériologique précis est donc, souvent, difficile : les formes à hémoculture négative sont, nous l'avons vu, nombreuses.

Si l'on est arrivé à isoler un germe quelconque, un autre examen peut être fait : la résistance du germe « in vitro » à la pénicilline. Ce serait un moyen de déterminer l'importance des doses à injecter. Mais il n'y a pas de parallélisme entre la résistance « in vitro » du germe et l'excellence des résultats obtenus (R. Martin) ni entre la résistance in vitro et les doses nécessaires (R. Martin, Briskier). Dans un seul cas qui s'est soldé par un échec (M. H. Observation n° 7) nous avons pu établir une relation entre les mauvais résultats obtenus et la résistance in vitro du germe, qui était ici particulièrement marquée. Cependant, nous avons toutes les fois que l'hémoculture a été positive, recherché par l' « agar cup method » quelle était la résistance in vitro du germe isolé, suivant en cela les conseils

de Briskier qui insiste sur la nécessité d'obtenir un diagnostic bactériologique précis et l'intérêt qu'il y a à contrôler in vitro quelle est la résistance du germe observé (quand l'hémoculture est positive).

La méthode que nous avions adoptée d'injections intramusculaires toutes les trois heures (toutes les deux heures même, dans les cas qui semblaient particulièrement rebelles) nous a, croyons-nous, dispensés de rechercher le taux de pénicilline obtenu dans le sang et le rythme de son élimination. Toutefois en cas de difficultés au cours du traitement, il est intéressant, dit le professeur Donzelot d'étudier avec soin la pénicillinémie, ce qui ne peut être effectué pratiquement que dans des centres spécialisés.

Une fois le malade mis au traitement par la pénicilline, pour apprécier les résultats que l'on peut obtenir, voilà, à notre avis, quels sont les divers examens qui présentent le plus grand intérêt.

guéri, nous avons constaté une amélioration de l'état général du malade, état des divers appareils (surtout cardiaque et rénal), la courbe thermique, les examens hématologiques : formule et numération, vitesse de sédimentation, hémoculture et l'analyse des urines doivent retenir toute l'attention du médecin.

Chez tous nos malades, même chez ceux qui n'ont pas guéri, nous avons constaté une amélioraion de l'état général : cessation des douleurs, reprise de l'appétit et du poids, du sommeil, des forces, régression du volume de la rate dans les cas où celui-ci était augmenté.

Les analyses d'urine permettent de vérifier le fonctionnement rénal. Un excellent signe est la disparition des hématuries microscopiques lorsqu'on en a décelé avant l'institution du traitement.

L'étude de la courbe thermique est de la plus haute importance. Selon les recommandations du Professeur Donzelot nous avons établi pour chacun de nos malades en traitement, une « courbe des 3 heures ». Ce procédé fait ressortir très nettement l'allure ondulante régulière, de la température au cours de l'Endocardite Maligne Lente. Nous n'avons pas observé que les ondulations les plus importantes se rencontrent dans les formes les plus rebelles au traitement. Au contraire, dans un de nos plus brillants succès (Madame G. Observation n° 1) la courbe thermique

présentait des oscillations extrêmement marquées. Or l'apyrexie fut obtenue très rapidement et de façon stable et l'amplitude des ondulations diminua très rapidement. En revanche nous insistons sur le fait que, en cas de réussite du traitement, la courbe thermique tend à devenir sensiblement horizontale, ou du moins ne présente plus que les variations nycthémérales habituelles. Un brusque clocher thermique en cours d'évolution doit faire craindre une rechute et il y a lieu de pratiquer à ce moment un prélèvement sanguin en vue de faire une hémoculture. C'est à ce moment qu'on a le plus de chances d'obtenir un résultat positif, sans toutefois y parvenir toujours.

La négativation de l'hémoculture est également d'un bon pronostic. Mais il y a lieu de répéter les hémocultures toutes les semaines (tous les six jours dit le Professeur Donzelot) pour que la réponse du laboratoire ait une signification. Les hémocultures sont un moyen de contrôle que l'on doit continuer d'employer même après obtention d'une guérison apparente. Briskier propose de les répéter tous les trois mois la première année, tous les six mois pendant la deuxième et une fois par an pendant les trois années suivantes.

La vitesse de sédimentation globulaire sera de même vérifiée toutes les semaines. Elle est toujours très augmentée dans la maladie d'Osler en évolution. L'abaissement de la vitesse de sédimentation au cours du traitement est un excellent signe de succès lorsqu'elle continue. Si, en revanche, elle demeure élevée, alors même que les hémocultures systématiques sont négatives et que la température s'abaisse et se stabilise, on doit craindre une rechute et bien souvent en effet on assiste, à bref délai, à une recrudescence de la fièvre.

Dans tous nos résultats excellents, nous avons noté un abaissement rapide et constant de la vitesse de sédimentation. Par contre en ce qui concerne M. Ch. (Observation n° 5) la vitesse de sédimentation était encore, à sa sortie du service, très notablement élevée, tandis que les hémocultures avaient toujours été négatives et l'apyrexie, rapidement obtenue, était demeurée stable.

Ce faisceau de trois signes convergents : apyrexie, hémoculture négative, sédimentation normale est utilement complété par la numération globulaire et la formule leucocytaire. Tous nos malades se sont présentés avec un taux

d'hématies nettement insuffisant, parfois même très abaissé. Dans les résultats excellents il s'est rapidement révélé et maintenu aux environs de la normale. Si l'anémie persiste en dépit du traitement, le pronostic doit être réservé, quand bien même les résultats s'avéreraient, en apparence satisfaisants. En ce qui concerne la formule leucocytaire, nous avons toujours observé une leucocytose modérée, avec parfois polynucléose mais le plus souvent lymphocytose. Le retour à la normale de la formule leucocytaire associé au relèvement du taux des hématies et aux trois signes cités plus haut est également un élément de bon pronostic. Celui-ci sera, au contraire, réservé si numération et formule demeurent pathologiques.

Nous voulons signaler ici un fait qui s'est produit chez un de nos malades, Madame L. (Observation n° 4) : l'apyrexie ne s'est produite qu'après cessation du traitement, alors que l'état général était redevenu excellent, que les hémocultures demeuraient négatives et que la vitesse de sédimentation était redevenue normale. La malade est restée fébrile (38°5) jusqu'à l'interruption des piqûres. Après celles-ci la température est redevenue normale et l'est demeurée. G. Giraud, P. Gazal, R. Loubatières, rapportent de même un cas de guérison clinique obtenue dès l'arrêt du traitement que le malade avait mal toléré.

Car, nous l'avons remarqué chez deux de nos malades (Observations n° 7 et n° 8) lorsque l'insuffisance cardiaque est déjà très marquée avant tout début de traitement, la pénicilline semble aggraver cette insuffisance cardiaque. R. Martin et ses collaborateurs, Lafourcade, le Professeur Donzelot et ses collaborateurs font également remarquer que la pénicilline peut aggraver l'insuffisance cardiaque ou même « déclencher » celle-ci. Aussi importe-t-il de ne pas injecter de trop fortes doses journalières aux malades dont le myocarde semble défaillant. Dans deux autres cas que nous avons traités (Observations n°s 9 et 10) il y a eu également aggravation de l'insuffisance cardiaque. Mais il s'agissait de deux malades en état d'asystolie prononcée et il est difficile d'affirmer ici si la pénicilline a joué un rôle néfaste dans l'aggravation de cette asystolie ou s'il s'agit d'une évolution normale et irréversible de l'état cardiaque des sujets.

L'état antérieur des valvules et de l'endocarde et surtout

la résistance du myocarde ont donc une énorme importance au point de vue des résultats. Des valvules par trop insuffisantes, un myocarde atone, fatigué, malade sont un lourd handicap et, même en cas de guérison clinique du processus infectieux, ne permettent guère d'espérer qu'un sursis plus ou moins prolongé.

CHAPITRE IV

Nous l'avons dit, les résultats obtenus au centre de Pénicilline de Clermont-Ferrand ne sont pas aussi encourageants que ceux publiés par les divers auteurs français ou étrangers.

Tout d'abord soulignons que, même lorsque les résultats ont été excellents, ils ont porté sur le syndrome infectieux. Mais les signes cardiaques des malades sont demeurés inchangés : les sujets, guéris, demeurent des cardiaques avec tout ce que cet état comporte de menaçant pour l'avenir. En outre, ils demeurent exposés à des rechutes : un traumatisme, une infection dentaire ou bucco-pharyngée risquent de servir de point de départ à une nouvelle poussée d'endocardite, contre laquelle ils ne sont nullement immunisés. En cas de rechute, on peut recourir encore à la pénicilline mais les doses doivent être, d'emblée, beaucoup plus fortes que lors du précédent traitement.

La grande cause des échecs reste la défaillance cardiaque qui est fonction de l'état antérieur du myocarde, du déficit valvulaire cicatriciel, d'une myocardite due au germe de l'Endocardite Maligne Lente (Thayer a pu vérifier à l'autopsie qu'il existait dans un tiers des cas une myocardite, et le fait est confirmé par André X. Jouve dans sa thèse).

L'ancienneté de la maladie a-t-elle une influence ? R. Martin et ses collaborateurs, le Professeur Donzelot, Briskier, Lichwitz et Beinel répondent non. Pour Azerad, au contraire, il importe de faire un diagnostic précoce et de traiter les malades aussitôt que possible. Pour notre part nous pensons que, si au point de vue bactériologique, l'ancienneté de la maladie n'est pas une circonstance aggravante, il est important de faire une thérapeutique aussi précoce que possible pour éviter que les malades ne par-

viennent à un stade avancé de délabrement et d'insuffisance cardiaque que l'on ne peut songer à enrayer par la pénicilline.

Dans trois de nos résultats excellents les débuts de la maladie remontaient à trois mois (Observation n° 1), vingt-cinq jours (Observation n° 3), vingt-et-un jours (Observation n° 4). Le quatrième malade chez qui nous avons également obtenu un succès très net (Observation n° 2) a traîné pendant huit mois, et si le processus infectieux a été parfaitement arrêté, il persiste des lésions mitroaortiques sévères qui assombrissent considérablement l'avenir du malade. Frapper tôt demeure donc sinon une indication absolue, du moins un facteur non négligeable de réussite.

Une des grandes difficultés de la thérapeutique, dans la maladie d'Osler réside dans le fait qu'il est très mal aisé de stériliser les végétations de l'endocarde. Celles-ci sont très peu perméables à la pénicilline. C'est pourquoi il importe de réaliser une pénicillinémie élevée et maintenue constante pendant un laps de temps prolongé. Donc pas de séries courtes et multipliées, mais une longue série continue.

En outre la pénicilline est bactériostatique, et non bactéricide, encore que, pour certains auteurs, elle le serait à très fortes doses.

Enfin la pénicilline est vite éliminée et sa concentration dans les diférents tissus et organes est très variable : forte au niveau du rein, de la conjonctive, importante encore dans la bile, le foie, les intestins, la peau, elle est faible dans les os, le *cœur*, presque nulle dans les céreuses, le cerveau, les nerfs, la moëlle, le liquide céphalo-rachidien, la cornée.

Vis-à-vis de la pénicilline l'organisme se comporte comme un tube à essai (Lichtwitz et Beinal parlent de l'inertie biologique de l'organisme) : la pénicilline agit sur les germes sous l'assistance de l'organisme, elle ne subit aucune modification, ne forme aucune combinaison organique et elle est éliminée dans l'urine, intacte, et on peut l'y récupérer.

La pénillicinémie est variable, suivant les individus. Vingt minutes après l'injection l'élimination par les reins commence, et elle s'accélère rapidement plus ou moins suivant les sujets. Mais nous répétons qu'en pratique une injection

toutes les trois heures suffit à assurer une constance suffisante du taux de pénicilline dans le sang.

Quant à la résistance « in vitro » du germe pathogène en cause, nous avons dit qu'on ne pouvait établir de parallélisme strict entre elle et les résultats obtenus. C'est l'avis de la plupart des auteurs à l'heure actuelle. Cependant pour Lichtwitz et Bernal, il est intéressant de mesurer cette résistance « in vitro » pour avoir une « base de départ ».

On peut penser également, en cas d'échec, à un enkystement des germes : les microbes abrités derrière des amas fibrineux, dans un tissu mal irrigué, ne sont pas atteints par la pénicilline. La pénicillinémie peut être très élevée, et, malgré tout, l'irrigation défectueuse des végétations endocarditiques ne suffit pas à assurer une concentration locale satisfaisante. D'où les possibilités de rechute si le traitement n'est pas assez prolongé. Pour Bloomfield, huit semaines de traitement continu suffiraient à préserver le malade des rechutes.

Nous ajouterons qu'il existe un écueil réel : la pénicillino-résistance du germe pathogène. C'est là le danger des doses insuffisantes d'emblée : le germe s'adapte à ces faibles doses et devient pénicillino-résistant. Aussi a-t-on intérêt à frapper fort dès le début du traitement. De ce fait découle aussi la notion de nouvelles souches microbiennes qui peuvent acquérir une pénicillino-résistance nuisible à un traitement ultérieur. Le fait s'est produit pour les sulfamides, qui, après de brillants succès initiaux connurent des échecs parce qu'ils furent employés à tort et à travers. Mais la diversité des produits sulfamidés permet de mettre en jeu une gamme étendue d'agents thérapeutiques et de vaincre, bien souvent, la sulfamido-résistance. La mycothérapie sera sans doute un jour également capable de proposer aux médecins une gamme variée de produits différents qui mettront à l'abri de la pénicillino-résistance acquise.

CONCLUSIONS

1° L'Endocardite Maligne Lente demeure une maladie de très haute gravité.

2° Il ne faut pas sous-estimer dans l'Endocardite Maligne Lente le rôle du virus rhumatismal (réveil de l'infection rhumatismale au cours d'une poussée évolutive d'Endocardite infectieuse).

3° Il faut, dans l'Endocardite Maligne Lente, faire une large place aux formes viscérales (cardiaques, rénales) et aux formes à hémocultures négatives.

4° Tous les traitements avant la pénicilline ont donné des échecs.

5° Seule la Pénicilline a donné de bons résultats dans une affection toujours fatale jusqu'à présent.

6° Au cours d'un traitement de longue durée comme celui de l'Endocardite Maligne Lente, l'intérêt pratique de la pénicilline-retard est considérable.

7° L'étude des germes pathogènes ne permet pas toujours d'établir un parallélisme strict entre l'action « in vitro» de la pénicilline sur eux, et les résultats cliniques obtenus.

8° Il faut, dans le traitement de l'Endocardite Maligne Lente par la pénicilline, frapper tôt, longtemps et de façon continue, et frapper fort d'emblée ; les doses insuffisantes peuvent créer par la suite une pénicillino-résistance.

9° La pénicilline agit sur les manifestations du processus infectieux. Elle est sans action sur les signes cardiaques antérieurs à l'Endocardite Maligne Lente ou apparaissant au cours de l'évolution.

10° La pénicilline semble même, dans les cas de grande insuffisance, aggraver celle-ci.

Le Président de la Thèse,
P. MERIEL

Vu : *Le Doyen,*
CALVET.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 18 mai 1948,

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Traitement des Endocardites Infectieuses par la Pénicilline

E. Azerad. Endocardite maligne traitée par la pénicilline. Négativation de l'hémoculture. Mort par double hémiplégie successive. ***Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris***, n° 26 et 31, 1945, p. 377-378 service du 9 novembre 1945.

A. Briskier. Le traitement de l'endocardite lente dite maligne et son pronostic favorable dû à la pénicilline. ***Le Progrès Médical***, a. 53, 20 octobre 1945. In *Fiches Médicales* « ***sim*** », n° 94, XIV. Février 1946.

La pénicilline : ses indications et contre-indications et son emploi dans le traitement de l'endocardite maligne. *(Sciences Paris*, 73, n° 50, 1946, p. 129-145).

La pénicilline dans l'endocardite maligne. *(Sciences*, 3e trim. 1946) (in : *Répertoire Médical Pratique*, n° 150, pp. 8-9. Supplément de *La Clinique*, n° 403, 5-20 avril 1947).

A.-L. Bloomfield et R.-M. Halpern. La pénicilline dans l'endocardite subaiguë. *Journal (The) Of American Medical Association Chicago*, 129, n° 17, 22 décembre 1945, p. 1135-1141.

Camelin, Garnung, Vigenau, Forestier. Les causes d'échecs de la pénicillinothérapie dans certaines endocardites infectieuses malignes à évolution prolongée à hémocultures négatives. *(Société de Médecine Militaire Française)*. Séance du 10 juillet 1947, n° 7, p. 166-169.

R. Christie. Administration de pénicilline en cas d'endocardite subaiguë d'origine bactérienne. *(Lancet*, 1946, 6394, in *Ars Medicin*, vol. 1, n° 3, 15 novembre 1946, p. 140).

Pénicilline dans endocardites bactériennes subaiguës. *British Médical Journal Londres*, n° 4445, 16 mars 1947, p. 381-383. In : *Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 17, 7 mai 1946, p. 788.

M.H. Dawson et T.H. Hunter. Traitement de l'endocardite infectieuse subaiguë par la pénicilline. *The Journal Of The American Medical Association Chicago*. Vol. 127, n° 3, 20 janvier 1945, p. 129-137, in : *La Semaine des Hôpitaux*, n° 23, 21 juin 1945, p. 646.

H. Dawson et T. Hunter. Le traitement de l'endocardite bactérienne subaiguë par la pénicilline *(J.A.M.A.*, 127, 129, 1945, 3-20 janvier, in : *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, n° 5-6, mai-juin 1945, p. 147.

Desbuquois et Baranton. Endocardite lente maligne d'Osler traitée par la pénicilline. (Congrès de la pénicilline, 14 avril 1946). In : *La Presse Médicale*, n° 34, 20 juillet 1946, p. 492.

E. Donzelot, H. Kaufmann et J.-E. Escalle. Résultats du traitement de 55 cas d'endocardite infectieuse lente par la pénicilline. *(Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris)*. Séance du 8 novembre 1946, n° 29-30, 1946, p. 501-504.

La courbe thermique et la vitesse de sédimentation sanguine au cours de la maladie d'Osler et de son traitement par la pénicilline. *(La Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 23, 21 juin 1947, p. 1501-1506).

Le traitement de l'endocardite secondaire subaiguë. (Maladie d'Osler) par la pénicilline. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, n° 1-2, janvier-février 1947, p. 1-7.

La technique du traitement de la maladie d'Osler par la pénicilline. *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 23, 21 juin 1947, p. 1521-1525.

Traitement par la pénicilline à doses massives des endocardites malignes lentes. (Congrès de la pénicilline, 14 avril 1946). In : *La Presse Médicale*, n° 34, 20 juillet 1946, p. 490.

La maladie d'Osler. (Expansion Scientifique Française, Paris 1948).

Ed. Doumer, J. Meplen et A. Morriaux. La pénicilline dans le traitement des endocardites infectieuses. *Société de Médecine du Nord*, service du 26 octobre 1945. In : *L'Echo Médical du Nord*, n° 2, février 1946, p. 32.

H. Eschbach. Endocardite infectieuse maligne guérie par la pénicilline. *(Bulletins et Mémoires de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 1 et 2, 1947, p. 23-24. Service du 10 janvier 1947).

J. Facquet et J.-J. Welti. Le traitement de la maladie d'Osler par la pénicilline. *(Concours Médical*, 19 juillet 1947, p. 1229-1232).

A.-J. Geiger et J.-R. Goerner. Traitement de l'endocardite microbienne subaiguë par la pénicilline en huile d'arachides et cire d'abeilles. *(New England Journal Of Medicine Boston*, 235, 9, 29 août 1946, p. 285-288. In : *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 10, 14 mars 1947, p. 651).

L. de Gennes. Guérison apparente de deux cas d'endocardite lente à « Strep. Viridans » par des doses massives de pénicilline. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 12 octobre 1945. In : *La Presse Médicale*, n° 43, 27 octobre 1945, p. 583.

L. de Gennes, A. Briskier, Courjaret et Durupt. Endocardite maligne lente greffée sur une cardiopathie congénitale et traitée par des doses massives de pénicilline. Apparence actuelle de guérison. *Bull. et Mém. de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 8-9-10-11 et 12, service du 8 mars 1946, p. 155-157.

L. de Gennes, A. Briskier, D. Mahoudeau, Courjaret et Coblents. Sur deux cas de maladie d'Osler traités par des doses massives de pénicilline. *Bull. et Mém. de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 1-2, service du 11 janvier 1946, p. 8-13.

L. de Gennes et L. Cournot. Le traitement de l'endocardite maligne par la pénicilline. *Presse Médicale*, n° 37, 15 septembre 1945, p. 492-493.

G. Giraud, P. Gazal et R. Loubatières. Mycothérapie massive d'une maladie d'Osler. Guérison clinique aussitôt après l'arrêt d'un traitement pénicillinique mal toléré. (Société Française de Cardiologie, service du 16 juin 1946. In : *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, n° 7-8, juillet-août 1946, p. 287-289).

E.-T. Green. Endocardite bactérienne subaiguë compliquée d'embolie cérébrale traitée avec succès par la pénicilline et l'héparine. *Canadian Medical Association, Journal Toronto*, 53, n° 11, novembre 1945, p. 425-427.

Jessamine, R. Goerner, Arthur J.; Geiger et Francis G. Blake. Le traitement de l'endocardite subaiguë infectieuse par la pénicilline. Rapport de cas traités sans le secours d'anticoagulants. *(Annals of Internal Medecine*, vol. 23, n° 4, octobre 1945, p. 491-519). In : *La Presse Médicale*, n° 33, 17 juillet 1946, p. 476.

André-X. Jouve. « Les endocardites malignes prolongées ». Etude anatomo-clinique et expérimentale. (Thèse, Marseille 1936).

P. Harvier et Marcel Perrault. La thérapeutique en 1945. L'endocardite maligne lente (maladie d'Osler), serait susceptible de guérir par la pénicillinothérapie massive. *Paris Médical*, n° 34, 30 novembre 1945, p. 365-366.

M. Leblanc. Six cas de maladie d'Osler traités par la pénicilline. (Société Française de Cardiologie, Sce du 16 juin 1946. In : *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, n° 7-8, août-juillet 1946, p. 225-229.

Jacques Lecœur, présenté par R. Even. Forme rénale de maladie d'Osler traitée par la pénicilline. Guérison apparente quatre mois après le traitement. *Bull. et Mém. de la Société des Hôpitaux de Paris*. Sce du 12 avril 1946, n° 13-14 1946, p. 229-232.

A. Lemière, Marcel Morin et Maurice Durand. Endocardite aiguë méningococcique. Traitement par la pénicilline. Guérison. *Bull. et Mém. de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 1 et 2. Sce du 18 janvier 1946, p. 65-68.

A. Lemierre, J. Reilly, M. Morin et Alison. Sur un cas d'endocardite maligne lente avec hémocultures négatives traité sans succès par la pénicilline. Constatations anatomo-pathologiques et bactériologiques. *(Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Sce du 8 novembre 1946, p. 493-496, n° 29 et 30).

C. Lian et J. Facquet. Traitement de l'endocardite maligne lente par la pénicilline. *(L'Hôpital*, n° 544, novembre 1946, p. 195-196).

A. Lichtwitz. Principes du traitement des endocardites malignes lentes par la pénicilline. *(Société de Médecine Militaire Française*. Sce du 9 mai n° 5, mai 1947, p. 91-96).

A. Lichtwitz, M.-G. Delaville et P. Boulard. Endocardite maligne lente avec pénicillino-résistance. Endocardite maligne lente avec pénicillino-résistance à 42. Injection quotidienne de 8 millions d'unités. Echec. Remarques sur les différentes pénicillines et sur leur comportement in vivo. *(Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 23-23-25. Sce du 11 juillet 1947, p. 655-663).

A. Lichtwitz et Pierre Bernal. Technique du traitement de l'endocardite maligne lente par la pénicilline. *(La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 22e année, n° 13, 7 avril 1946, p. 557-565).

Les raisons des échecs du traitement de l'endocardite maligne lente par la pénicilline. *La Presse Médicale*, n° 39, 24 août 1946, p. 546-547.

L. Loewe, P. Rosemblatt et H.-J. Greene. Pénicillo et héparino-thérapie dans l'endocardite bactérienne subaiguë. *(Bulletin Of The New-York Academy Of Medicine*, 22, n° 5, mai 1946, p. 270-272).

L. Loewe. P. Rosemblatt, H.-J. Green et M. Russel. Traitement des endocardites bactériennes subaiguës par l'association de la pénicilline et de l'héparine *(J.A.M.A.*, 124, 144, 1944, 4-15 janvier. In : *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, n° 5-6, mai-juin 1945, p. 146).

R. Lutembacher. La pénicilline et les endocardites malignes. *Le Bulletin Médical*, n° 3, 21 janvier 1946, p. 30.

R. Martin, B. Sureau, J. Berrod, A. Fribourg-Blanc, F. Depin et O. Schurr. Résultats obtenus chez huit malades atteints d'endocardite maligne lente de Jaccoud-Osler traités par la pénicilline.

(Société Médicale des Hôpitaux, 11 janvier 1946). In : *La Presse Médicale*, nº 4, 26 janvier 1946, p. 55.

Résultats obtenus par la pénicilline chez huit malades atteints d'endocardites malignes lentes. *Bull. et Mém. de la Société des Hôpitaux de Paris*, nº 15-16 et 17, 1946. Communication faite au cours de la séance du 11 janvier, p. 269-273.

La technique de l'hémoculture chez les malades atteints d'endocardites malignes lentes traités par la pénicilline. *(Annales Pharmaceutiques Françaises*. T. IV, nº 3-4, juin-septembre 1946, p. 204-207).

Ch. Mattei, M. Audier, M. Tristani. Note sur 22 cas d'endocardite maligne traités par la pénicilline avec 9 guérisons, 2 vérifications nécropsiques après guérison prolongée du syndrome infectieux. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, nº 21-22. Sce du 17 juin 1947, p. 428-431).

W.M. Monroe. Endocardite bactérienne subaiguë traitée par la pénicilline avec succès. Rapport d'un cas. *American Heart Journal Saint-Louis*, 31, nº 5, mai 1946, p. 651-653.

B. Muller, F. Giroux et Ch. Bonnet. Deux cas d'endocardite infectieuse maligne traités par la pénicilline *(Société des Sciences Méd. de Saint-Etienne et du Forez*. Sce du 21 novembre 1945. In : *Revue Médicale de France*, nº 6, novembre décembre 1945, p. 753.

Deux cas d'endocardite infectieuse maligne traités par la pénicilline à hautes doses. Premiers résultats. *Revue Médicale de France*, nº 6, novembre-décembre 1945, p. 699-720.

James E. Paullin et Ch. J. Mc. Loughlin. Le traitement de l'endocardite subaiguë par la pénicilline. *(Annals of Internal Medicine*, vol. 22, nº 4, 26 janvier 1946, p. 64).

B. Muller, F. Giroux et Ch. Bonnet. Deux cas d'endocardite infectieuse maligne traités par la pénicilline à hautes doses. Premiers résultats. *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*. Sce du 18 décembre 1945. In : *Lyon Médical*, nº 11. Tome CLXXV, 17 mars 1946, p. 167-175.

W.S. Priest, J.M. Smith, C.M.J. Gee. Effet des anticoagulants sur la pénicillinothérapie et les lésions pathologiques de l'endocardite bactérienne subaiguë. *(The New England Journ. of Medicine*, 235 nº 20, 14 novembre 1946, p. 699-706).

H.E. Ryĸert. La pénicilline et ses indications actuelles dans le traitement des endocardites bactériennes subaiguës. *(The Canadian Medical Association Journal*, 55, 6 décembre 1946, p. 543-547. In : *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, nº 17, 7 mai 1947, p. 1136).

René Saric. Guérison persistante d'une maladie d'Osler traitée par la pénicilline. *(Société de Méd. et de Chirurgie de Bordeaux*. Sce du 5 mai 1946. In : *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, nº 5, mai 1947, p. 220).

René Sarix, et C. Athane. Maladie d'Osler. Efficacité du traitement par la pénicilline. *(Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux*. Sce du 8 juin 1945. In : *Journal de Médecine de Bordeaux*, nº 19-20, octobre 1946, p. 382).

A propos des résultats du traitement de la maladie d'Osler par la pénicilline. *(Journal des Praticiens*, nº 34, 10 décembre 1946, p. 293-294).

J. Terrasse, Ch. Fougoux et J. Lere. Sur onze cas d'endocardite maligne lente traités par la pénicilline. *La Presse Médicale*, nº 53, 13 septembre 1947, p. 600-601.

M. Trier. Le traitement de l'endocardite infectieuse subaiguë par la pénicilline. *(Acta Medica Scandinavica*, Stockholm, 126, nº 2-3, 1946, p. 140-156.

Imprimerie Julès, Clermont-Ferrand